

Aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Michael Ehrenfeld

# **Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrosen der Kiefer: potentielle medikamentöse Risikofaktoren**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Ulrike Hilscher

aus  
Sömmerda

2015

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Christoph Pautke

Mitberichterstatter: PD Dr. med. dent. Jan Kühnisch

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Dr. med. dent. Sven Otto

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser; FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 26.03.2015

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1. Bisphosphonate in der Osteoporosetherapie	1
1.2. Bisphosphonate in der Onkologie	2
1.3. Bisphosphonatpräparate und Wirkspektrum	3
1.4. Bisphosphonatverordnungszahlen und Nebenwirkungen	6
1.4.1. Verordnungszahlen	6
1.4.2. Allgemeine Nebenwirkungen	7
1.5. Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Kiefers	7
1.5.1. Klinische Ausprägung und Stadieneinteilung nach AAOMS	8
1.5.2. Prophylaxe, Prävention und Therapie der BRONJ	15
1.5.3. Aktuelle Probleme	17
1.5.4. Allgemeine Informationen	18
1.5.5. Lokale intraorale Faktoren bei der Entstehung der BRONJ	19
1.5.6. systemische Risikofaktoren	21
1.6. Problemstellung und Zielsetzung	22
 <b>2. Material und Methoden</b>	 <b>24</b>
2.1. Patientenkollektiv	24
2.2. Datenerhebung und –verarbeitung	25
2.3. Datenauswertung	26
2.3.1. statistische Auswertung	27

<b>3. Ergebnisse</b>	<b>29</b>
3.1. Demographische Daten bei Patienten mit einer BRONJ	29
3.1.1. Geschlechtsspezifische Verteilung	29
3.1.2. Altersverteilung	30
3.2. Zeitintervall von Bisphosphonateinnahme bis Erstdiagnosezeitpunkt der BRONJ	31
3.3. Erstdiagnosezeitpunkt der Grunderkrankung/ BRONJ	32
3.3.1. Mammakarzinom	32
3.3.2. Plasmozytom	33
3.3.3. Prostatakarzinom	35
3.3.4. Osteoporose	36
3.4. Verteilung der Grunderkrankungen	38
3.5. Bisphosphonate und Applikationsart	42
3.6. Bisphosphonattherapie und potentielle medikamentöse Risikofaktoren	45
3.7. Lokalisation der BRONJ	48
 <b>4. Diskussion</b>	 <b>50</b>
4.1. Auswertung der Grundlagen	50
4.1.1. Grunderkrankungen	50
4.1.2. Bisphosphonate	50
4.1.3. Potentiell medikamentöse Risiko- und Kofaktoren	52
4.1.4. Lokalisation der BRONJ	57
4.1.5. Zeitintervall von Beginn der Bisphosphonattherapie bis zur Erstdiagnose der BRONJ	58

4.2. Geschlechtsspezifische Grunderkrankungen	60
4.2.1. Geschlechtsunabhängige Altersverteilung	60
4.2.2. Geschlechtsspezifische Verteilung	61
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>69</b>
Abkürzungsverzeichnis	72
Tabellenverzeichnis	75
Abbildungsverzeichnis	76
Fragebögen	79
Literaturverzeichnis	92
Danksagung	107

# 1. Einleitung

Bisphosphonate sind eine in der Osteologie und Onkologie weit verbreitete und etablierte Stoffgruppe zur Behandlung metabolischer Knochenerkrankungen, die mit einer gesteigerten Osteoklastenaktivität einhergehen (Hofbauer et al., 1997; Bartl et al., 2006).

Sie werden seit über 40 Jahren in der Therapie der Osteoporose, bei Knochenstoffwechselerkrankungen (wie z.B. dem M. Paget) und im Rahmen der Behandlung skelettal metastasierender maligner Grunderkrankungen eingesetzt (Bamias et al., 2005; Wang et al., 2007; Russell, 2011).

Die Lebensqualität erkrankter Personen wird durch die Bisphosphonateinnahme verbessert. Bisphosphonate verhindern pathologische Frakturen und sorgen für eine Schmerzreduktion bei Skelettmetastasen (Weitzman et al., 2007).

## 1.1. Bisphosphonate in der Osteoporosetherapie

Die generelle osteoprotektive Wirkung der Bisphosphonate durch Hemmung der Knochenresorption kommt seit Langem in der Osteoporosetherapie zum Einsatz, weshalb hier meist oral applizierte Bisphosphonate mit steigender Tendenz verordnet werden (Hess et al., 2008). Dies zeigt sich in der weltweiten Zahl von 190 Millionen Rezeptverordnungen oraler Bisphosphonate pro Jahr.

In Deutschland leiden ca. 8-10 Millionen Menschen an einer Osteoporose (Grötz et al., 2012).

Neue Therapieschemata der Bisphosphonatverordnung sehen nicht nur eine monatliche orale oder intravenöse Verabreichung vor, sondern auch eine jährliche intravenöse Applikation speziell im Rahmen der Osteoporosetherapie. Der Vorteil von in größeren zeitlichen Abständen ggf. parenteral applizierten Medikamentengaben liegt in der besseren Compliance der Patienten, bringt aber auch unter Umständen Risiken insbesondere bei intravenöser, hoch dosierter Verabreichung mit sich. Ausführliche Informationen zur Therapie und zum Management der Osteoporose finden sich in den Leitlinien des Dachverbandes für Osteologie e.V., der DVO (Schattauer, 2009).

Obwohl durch Bisphosphonate die Frakturrate bei Osteoporosepatienten gesenkt werden kann, ist es dennoch möglich, dass die seltene, aber schwerwiegende Komplikation einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Kiefer auftritt (Eriksen et al., 2013). Das Risiko eine bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Kiefers zu entwickeln ist bei Patienten mit oraler Bisphosphonatgabe (v.a. bei Nicht-Aminobisphosphonaten) im Vergleich zur intravenösen Gabe als deutlich geringer einzuschätzen (Abu-Id et al., 2008; Magopoulos et al., 2007; AAOMS, 2007). In Abhängigkeit vom individuellen Risikoprofil wird gemäß der Leitlinien des DVO eine Reevaluation der Osteoporosepatienten unter Bisphosphonatmedikation von 2-5 Jahren empfohlen (Schattauer, 2009).

## **1.2. Bisphosphonate in der Onkologie**

Vorzugsweise in der Onkologie haben diese Medikamente in der Behandlung skelettal metastasierender, maligner Grunderkrankungen insbesondere z.B. des Multiplen Myeloms (Plasmozytom), des Mammakarzinoms und des Prostatakarzinoms eine sehr große Bedeutung erlangt und sind in der Therapie tumorbedingter Komplikationen (Knochenmetastasen) nicht mehr wegzudenken (Rosen et al., 2003,2004; Saad et al., 2004; Wang et al., 2007). Vordergründig sind hierbei der positive Effekt auf die Reduktion tumorbedingter Knochenschmerzen, die Senkung des Frakturrisikos und der Antitumoreffekt der Bisphosphonate (Guenther et al., 2010; Weitzman et al., 2007; Rennert et al., 2011; Djulbegovic et al., 2002).

Der Nutzen und die Wirksamkeit der Bisphosphonate in der Onkologie ist hoch, so dass die Verordnungszahlen (s. Arzneiverordnungsreport des entsprechenden Jahres) seit Markteinführung der Medikamente sehr schnell und stetig steigen (Schwabe et al., 2004,2008,2009). Dabei wird ersichtlich wie stark sich diese Medikamente in der onkologischen Therapie etabliert haben (Rosen et al., 2004).

Der erwünschte Effekt der Hemmung der Skelettmetastasierung durch Bisphosphonate führt dazu, dass trotz des Auftretens der unerwünschten Nebenwirkungen der BRONJ, bei sehr schwerwiegenden Krankheitsverläufen eines malignen Tumors mit ausgeprägter Filialisierung der Tumorzellen in das Skelettsystem, nicht auf eine Bisphosphonatgabe verzichtet werden kann. Die antiresorptive Wirkung der Bisphosphonate im Knochen soll damit aufrecht

erhalten werden und letztendlich zur Steigerung der Lebensqualität von Patienten mit Plasmozytomen sowie Mamma- und Prostatakarzinomen beitragen (Bamias et al., 2005; Rosen et al., 2003; Ruggiero et al., 2009; AAOMS, 2007). Hinsichtlich des Plasmozytoms sei auf das European Myeloma Network verwiesen, welches Leitlinien zur Anwendung von Bisphosphonaten beim multiplen Myelom veröffentlicht hat. In diesen Leitlinien wird eine intravenöse Anwendung von Zoledronat oder Pamidronat bei Patienten mit Osteolysen oder pathologischen Frakturen empfohlen (Terpos et al., 2009).

### 1.3. Bisphosphonatpräparate und Wirkspektrum

Bisphosphonate werden in Aminobisphosphonate (stickstoffhaltige Bisphosphonate) und Nicht-Aminobisphosphonate (nicht stickstoffhaltige Bisphosphonate) unterteilt. Die Gabe von beiden Bisphosphonatgruppen kann sowohl oral als auch parenteral erfolgen.

Tab.1 Nicht-Aminobisphosphonate

Wirkstoff (Handels- name)	Dosierung	Applikation	Relative Wirkpotenz (Hemmung der Knochen- resorption)	Indikation
<b>Etidronat</b> (Didronel®, Diphos®)	400 mg/ Tag	oral	<b>1</b>	M. Paget, Osteoporose, Knochen- metastasen
<b>Clodronat</b> (Bonefos®, Ostac®)	800 mg/ Tag 300 mg/ Monat	oral, intravenös	<b>10</b>	tumorbedingte Hyper- calcämie, Knochen- metastasen, Plasmozytom,
<b>Tiludronat</b> (Skelid®)	200 mg/ Tag	oral	<b>10</b>	M. Paget

Quelle: Hoefert S, Eufinger H: Mögliche unerwünschte Wirkungen von Bisphosphonaten im Kieferbereich. ZM 19, Seite 50 (2004); Pfammatter C, Kühl S, Filippi A, Lambrecht JT: Patienten unter Bisphosphonattherapie. Quintessenz 62 (6): 795-801 (2011)



Tab.2 Aminobisphosphonate

Wirkstoff (Handels- name)	Dosierung	Applikation	Relative Wirkpotenz (Hemmung der Knochen- resorption)	Indikation
<b>Pamidronat (Pamidronat ®, Aredia®)</b>	30-90 mg/ Monat	intravenös	<b>100</b>	tumorbedingte Hyper- calcämie, Knochen- metastasen, Plasmozytom
<b>Alendronat (Fosamax®, Fosavance®)</b>	10 mg/ Tag 70 mg/ Woche	oral (intravenös)	<b>1000</b>	M. Paget, Osteoporose, tumorbedingte Hyper- calcämie
<b>Risedronat (Actonel®)</b>	5 mg/ Tag 35 mg/ Woche	oral	<b>5000</b>	Osteoporose, M. Paget
<b>Ibandronat (Bondronat®, Bonviva®, Boniva®)</b>	2,5 mg/ Tag, 150 mg/ Monat, 3 mg/ Monat	oral  intravenös	<b>10000</b>	Knochen- metastasen, tumorbedingte Hyper- calcämie
<b>Zoledronat (Zometa®, Aclasta®)</b>	4-5 mg/ Monat	Intravenös	<b>20000-100000</b>	Knochen- metastasen, tumorbedingte Hyper- calcämie, Plasmozytom

Quelle: Hoefert S, Eufinger H: Mögliche unerwünschte Wirkungen von Bisphosphonaten im Kieferbereich. ZM 19, Seite 50 (2004); Pfammatter C, Kühl S, Filippi A, Lambrecht JT: Patienten unter Bisphosphonattherapie. Quintessenz 62 (6): 795-801 (2011)

Wie man anhand der Tabellen 1 und 2 erkennen kann, differiert die relative Wirkpotenz der einzelnen Bisphosphonatpräparate deutlich. Die antiresorptive Potenz ist bei intravenöser Verabreichung wesentlich effektiver als bei oraler Applikation, was sich durch eine geringere intestinale Resorptionsrate bei oraler Gabe erklärt. Die intestinale Resorption der Bisphosphonate ist aufgrund ihrer polaren Natur relativ schlecht. Die Bioverfügbarkeit beträgt dabei nach oraler Gabe je nach Bisphosphonatpräparat lediglich 0,5 % bis 10 % und ist individuell sehr variabel (Scriba, 2000). Hingegen werden bei parenteraler Gabe ca. 70% der verabreichten Dosis resorbiert und nur 30% renal ausgeschieden (Bartl, 2002, 2004).

Intrazellulär haben die beiden Bisphosphonatgruppen einen unterschiedlichen molekularen Wirkmechanismus. Ebenso variieren die chemischen, biochemischen und pharmakologischen Eigenschaften der entsprechenden Bisphosphonate (Russell, 2011).

Prinzipiell ist der therapeutische Nutzen der Medikamentengruppe der Bisphosphonate aufgrund der großen Wirkpotenz sehr hoch (Robertson et al., 2007). Sie hemmen effektiv die Knochenresorption und sind das Mittel der Wahl bei den genannten osteologischen und onkologischen Erkrankungen (Russell, 2011).

In der Onkologie gilt die intravenöse Applikation von Bisphosphonaten als bevorzugte Verabreichungsform, diese führt rasch zu hohen Wirkspiegeln und letztlich zu hohen Bisphosphonatkonzentrationen von bis zu 70% im Knochengewebe (Bartl, 2004).

Aufgrund der kovalenten Bindung der Bisphosphonate im Knochen resultiert eine lange Halbwertszeit (Grötz et al., 2009). Die biologische Halbwertszeit der einzelnen Medikamente im Knochen ist präparateabhängig und kann von wenigen Monaten bis zu mehreren Jahren betragen, wodurch die Entstehung einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose (teilweise auch nach Absetzen des Medikamentes) auch erst noch nach Jahren möglich sein kann (Grötz et al., 2009). Eine fortschreitende Skelettdestruktion wird aufgrund der hohen Affinität der Bisphosphonate zum Hydroxylapatit des Knochens durch gleichzeitige Verminderung der osteoklastären Knochenresorption erreicht (Bartl, 2006). Hierdurch haben die Bisphosphonate einen protektiven bzw. präventiven Effekt im Hinblick auf die Entstehung pathologischer Frakturen und tumorbedingter

Knochenschmerzen (Green, 2003; Berenson et al., 2002). Die Osteoklasten erzeugen aufgrund des physiologischen Knochenremodellings in den Howship'schen Resorptionslakunen des Knochens ein saures Milieu. Dieses saure Milieu bewirkt eine Freisetzung der Bisphosphonate in eine gelöste Form. Als phagozytierende Zellen nehmen Osteoklasten gelöste Bisphosphonate auf, wodurch letztendlich die Aktivität der Osteoklasten gehemmt und die antiresorptive Wirkung erreicht wird (Bartl, 2006). An dieser Stelle sei angemerkt, dass Bisphosphonate auch von anderen Zellen aufgenommen werden und eine den Zellstoffwechsel unterdrückende Wirkung aufweisen (Otto et al., 2011). Diese Tatsache kann möglicherweise die unerwünschten Nebenwirkungen und negativen Auswirkungen zum Teil erklären.

## **1.4. Bisphosphonatverordnungszahlen und Nebenwirkungen**

### **1.4.1. Verordnungszahlen**

Hinsichtlich der Verordnungszahlen der Bisphosphonatpräparate in Deutschland bildet der Arzneiverordnungsreport des jeweiligen Kalenderjahres eine vergleichbare Grundlage. Im Jahr 2003 wurden insgesamt 106,1 Mio. Tagesdosen an Bisphosphonaten verordnet (Schwabe et al., 2004). Dies bedeutet eine Zunahme von 30,3% gegenüber dem Vorjahr. Ähnlich verhält es sich in den Jahren 2007 mit 173,2 Mio. (Schwabe et al., 2008) und 2008 mit 192,6 Mio. (Schwabe et al., 2009) verordneten Tagesdosen. Auch hier ist eine tendenzielle Zunahme der Verordnungszahlen um 11,9% im Jahr 2007 bzw. um 10,2% im Jahr 2008 deutlich erkennbar. Einige Bisphosphonate (z.B. Zoledronat) werden nur einmal monatlich intravenös verabreicht, was wiederum die Darstellung in den Verordnungszahlen im Hinblick auf die Tagesdosen schwierig gestaltet.

Alendronat bestimmt z.B. im Jahr 2007 und 2008 die Reihenfolge der Bisphosphonatverordnungen mit ca. 65% aller verordneten Bisphosphonate maßgeblich. Bei der Behandlung der Skelettbeteiligung von malignen Grunderkrankungen steht Zoledronat mit Abstand an führender Position (s. Arzneiverordnungsreport 2008 und 2009).

Es bleibt abzuwarten, ob es tatsächlich eine weitere Steigerung der Verordnungszahlen geben wird, da für die überwiegende Anzahl der etablierten Bisphosphonatpräparate bereits der Patentschutz ausgelaufen ist (Russell, 2011).

#### **1.4.2. Allgemeine Nebenwirkungen**

Prinzipiell haben Bisphosphonate neben der hervorragenden Wirksamkeit verhältnismäßig wenige Nebenwirkungen (Mehrotra, 2007; Beckmann, 2011).

In „Die blauen Ratgeber“ ist eine umfangreiche Beschreibung der Bisphosphonattherapie maligner Tumoren mit der entsprechenden klinischen Ausprägung, Therapiemöglichkeiten und Nebenwirkungen auf der Homepage der Deutschen Krebshilfe unter [www.krebshilfe.de](http://www.krebshilfe.de) zu finden. Als mögliche Nebenwirkungen werden, abhängig von der Applikationsform, gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Diarrhoe bei oraler Verabreichung bis hin zu grippeähnlichen Symptomen wie Fieber, Gliederschmerzen bzw. nephrologische Nebenwirkungen bei parenteraler Gabe beschrieben (Diel et al., 2005).

Ein schwerwiegendes Krankheitsbild und eine sehr bedeutende Nebenwirkung bei der Therapie mit Bisphosphonaten stellt allerdings das Auftreten einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Kiefer dar.

#### **1.5. Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Kiefers**

Erste Publikationen über eine mögliche bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose der Kiefer, auch als osteonecrosis of the jaw, bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw oder bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) bezeichnet, erfolgten 2003 (Marx, 2003; Migliorati, 2003; Carter & Goss, 2003). Im Deutschen Ärzteblatt wurde hierauf erstmalig 2004 im Rahmen der „UAW-News“ (Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen) aufmerksam gemacht und Bezug genommen (Ruggiero et al., 2004; Marx 2003; Carter & Goss, 2003).

Die bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose der Kiefer ist eine medikamenten-assoziierte Osteonekrose, die sowohl im Oberkiefer als auch im Unterkiefer lokalisiert sein kann und stellt eine ernstzunehmende Komplikation mit steigender klinischer Relevanz dar (Pistner et al., 2006; Wang et al., 2007).

Anfänglich konnten diese Osteonekrosen der Kiefer keiner erkennbaren Ursache zugeordnet werden. Die aufgetretenen Osteonekrosen hatten klinisch Ähnlichkeit mit einer Osteoradionekrose. Ein Zusammenhang mit einer möglichen Bisphosphonateinnahme konnte erst später verifiziert werden, nachdem differentialdiagnostisch keine anderen erkennbaren Ursachen für die

Osteonekrose vorlagen und Bisphosphonate in der Medikamentenanamnese der Patienten auffielen.

Die Definition der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose ist in einer aktuellen Stellungnahme der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) veröffentlicht worden (AAOMS, 2007,2009). Zudem findet man einen ausführlichen Leitlinienreport (S3) der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF online, unter [www.awmf.org](http://www.awmf.org) zur komplexen Thematik der BRONJ (Grötz et al., 2012).

### **Definition der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Kiefer gemäß AAOMS 2007 und Aktualisierung 2009:**

- **anamnestische Bisphosphonatmedikation**
- **exponierter oder sondierbarer Kieferknochen mit nicht abheilenden Läsionen für mehr als 8 Wochen**
- **keine anamnestische Radiatio im Kieferbereich**

#### **1.5.1. Klinische Ausprägung und Stadieneinteilung nach AAOMS**

Die Diagnose der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Kiefer wird bestätigt, wenn die oben genannte Trias vorliegt.

Klinisch imponiert die BRONJ in ihrem Beginn oft durch nicht abheilende Extraktionsalveolen mit einer ausgeprägten Wundheilungsstörung, die zudem sehr therapieresistent sein kann. Der nekrotische, freiliegende Kieferknochen ohne Tendenz zur Sekundär- und Spontanheilung ist das Leitsymptom dieses Krankheitsbildes (Zervas et al., 2006; Ruggiero et al., 2009).

Das Ausmaß des knöchernen Defektes unter der Mukosa lässt sich allein durch die oberflächliche Darstellung der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose schwer bis kaum abschätzen. Die Diagnostik der BRONJ erfordert eine exakte Inspektion der Mundhöhle, gerade weil die intraorale Erscheinung teilweise nicht gleich zu erkennen und offensichtlich ist, v.a. gerade dann, wenn die Nekrosen spontan, ohne einen vorangegangenen dentoalveolären Eingriff, entstanden sind.



*Abb.1 bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Oberkiefers rechts, Regio 12,13; Ausgangsbefund; Zustand nach Zahnentfernung 11, 12, 13  
55-jährige Patientin, Grunderkrankung: Mammakarzinom, Therapie: Zometa*

Das **klinische** Erscheinungsbild ist vielfältig und reicht von Symptomen wie Zahnschmerzen, Zahnlockerungen, Wundheilungsstörungen, Halitosis, Abszess- und Fistelbildung, lokal intra- und/ oder extraoral freiliegendem Knochen, Schwellung und Rötung der Gingiva bis hin zu Ess- und Sprechstörungen (Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung (Hrsg.), 2006).

Als relativ selten auftretendes, aber dennoch mögliches spezifisches Zeichen einer BRONJ gilt die Hyp- oder Anästhesie im Versorgungsgebiet des Nervus alveolaris inferior (Otto et al., 2009).

Primär imponiert die anfangs oft schmerzfreie BRONJ durch gelblich-weiße freiliegende Knochenareale im Kiefer (Migliorati et al., 2005a). Die Abgrenzung von vitalem zu nekrotischem Knochen gestaltet sich teilweise nicht einfach. Das klinische Bild erweist sich gerade im Anfangsstadium nicht selten als uncharakteristisch. Wie in den Abb. 2 und 3 dargestellt, sieht man oberflächlich oft nur die „Spitze des Eisbergs“, unter der Mukosa können sich unter Umständen große Nekrosebereiche verbergen.





*Abb.2 bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Unterkiefers rechts, Regio 45,46; Ausgangsbefund; unspezifische Erscheinung des Prozesses; 61-jährige Patientin, Grunderkrankung: Plasmozytom, Therapie: Zometa und Aredia*



*Abb.3 bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Unterkiefers rechts, Regio 45,46; Ausgangsbefund; Darstellung des Fistelganges; 61-jährige Patientin, Grunderkrankung: Plasmozytom, Therapie: Zometa und Aredia*



*Abb.4 bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Unterkiefers rechts, Regio 45,46; Ausgangsbefund; Darstellung des Ausmaßes der Osteolyse; 61-jährige Patientin, Grunderkrankung: Plasmozytom, Therapie: Zometa und Aredia*

Als möglicher Auslöser der BRONJ unter einer Bisphosphonattherapie erweisen sich neben dentoalveolären chirurgischen Eingriffen wie Zahnextraktionen, Osteotomien, Insertion dentaler Implantate oder parodontale Eingriffe auch Prothesendruckstellen, die sich im Verlauf als persistierende Wundheilungsstörung mit schmerzhaft freiliegendem, nekrotischem Kieferknochen, darstellen können (Mast et al., 2005).

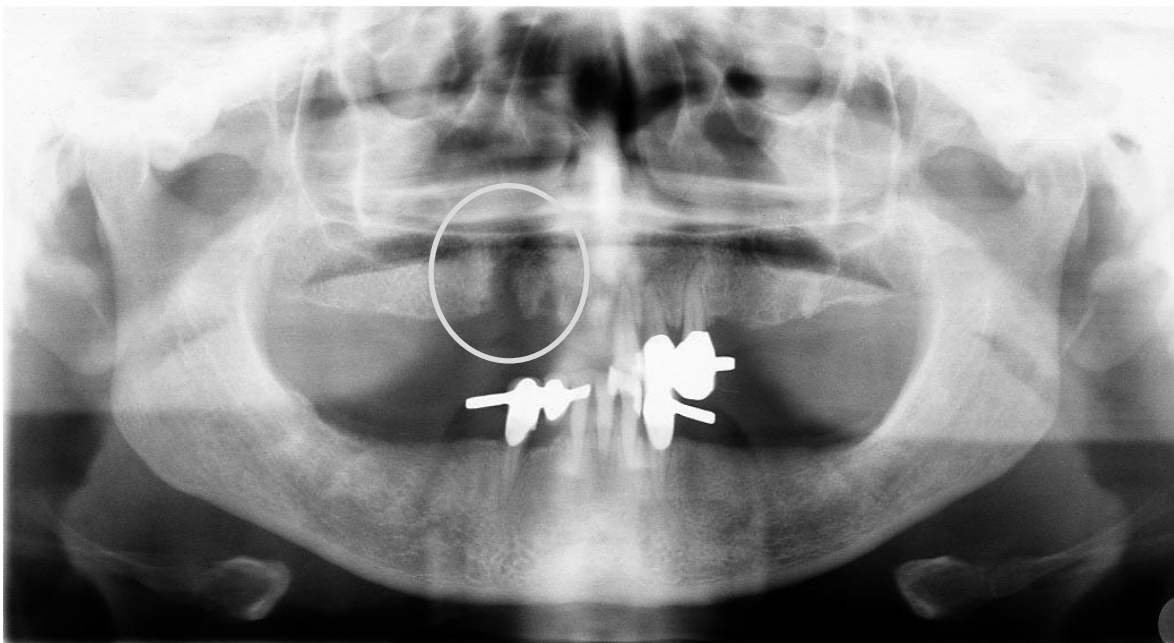
Allerdings muss nicht immer ein dentoalveolärer Eingriff vorausgehen, denn über Fälle mit spontanem Auftreten einer BRONJ wird in ca. 30% ebenso berichtet (Hoff et al., 2008; Abu-Id et al., 2006; Merigo et al., 2005).

Das **radiologische** Erscheinungsbild ist im Frühstadium überwiegend unauffällig und uncharakteristisch. Persistierende Alveolen, Osteosklerotische Areale, eine erhöhte Dichte der kortikalen Knochenbegrenzung, aber auch eine Prominenz des Canalis mandibulae sind möglich (Hutchinson et al., 2010).

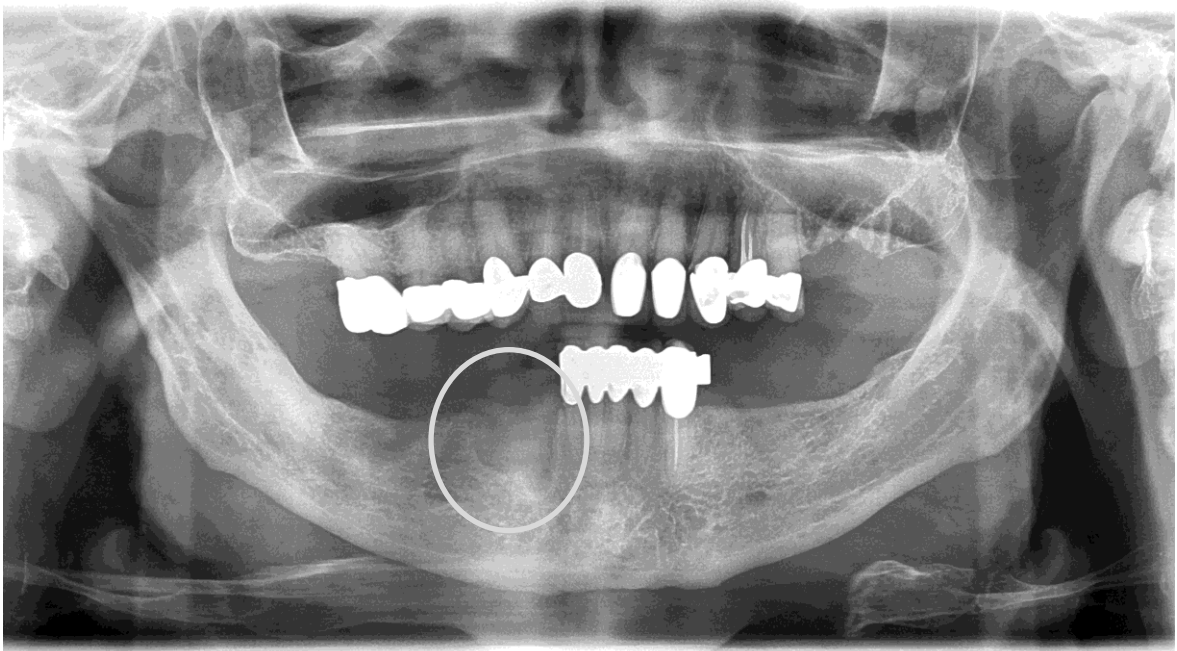


Ein mögliches typisches Zeichen sind persistierende, nicht ausheilende Alveolen (auch nach mehreren Monaten) mit Betonung der kortikalen alveolären Begrenzung, in fortgeschrittenen Stadien können oftmals Sklerosierungen, mottenfraßähnliche Strukturen oder auch Knochensequester erkennbar sein (Grötz et al., 2006; Lachmann et al., 2012). Eine stadienspezifische Einteilung der radiologischen Befunde existiert nicht. Zudem kann der radiologische Befund nur einen Überblick über das Ausmaß der Nekrose geben, ist aber keine Sicherheit für das tatsächliche Ausmaß der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose des Kiefers.

Gerade weil sich die BRONJ radiologisch meist unspezifisch darstellt und sich das Ausmaß des knöchernen Befalls radiologisch nicht eindeutig abgrenzen lässt, muss die Diagnosesicherung unter Zuhilfenahme weiterer diagnostischer Mittel wie der Histopathologie und der klinischen Manifestation aber auch v.a. der Bisphosphonat- und Medikamentenanamnese erfolgen. Die neue Methode der Knochenfluoreszenzdarstellung erlaubt es erstmals intraoperativ das Ausmaß der Nekrose besser abzugrenzen (Pautke et al., 2009,2010,2011).



*Abb.5 Panoramaschichtaufnahme Ausgangsbefund (PSA der Patientin aus Abb.1)  
bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Oberkiefers rechts, Regio 11,12,13;  
Zustand nach Zahnentfernung 11, 12, 13; persistierende, nicht abheilende Alveolen  
55-jährige Patientin, Grunderkrankung: Mammakarzinom, Therapie: Zometa*



*Abb.6 Panoramaschichtaufnahme Ausgangsbefund*

*bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Unterkiefers rechts, Regio 43,44; Zustand nach Zahnentfernung 43; persistierende Alveole mit Betonung der kortikalen Begrenzung  
63-jähriger Patient, Grunderkrankung: Prostatakarzinom, Therapie: Zometa und Aredia*

## Stadieneinteilung der Bisphosphonatnekrosen nach AAOMS, 2009 Update

Zur klinischen Veranschaulichung existiert eine von der AAOMS veröffentlichte Stadieneinteilung der BRONJ. Diese bezieht sich auf das klinische Erscheinungsbild der Nekrose mit den entsprechenden stadienspezifischen Symptomen. Unterschieden werden hierbei die Stadien 0 bis III, die in der folgenden Tabelle im Einzelnen dargestellt und erläutert sind.

Tab.3 Stadieneinteilung der Bisphosphonatnekrosen

Stadium 0	Kein freiliegender Knochen, jedoch unspezifische Symptome und Befunde
Stadium I	Freiliegender Knochen bei asymptomatischen Patienten ohne Entzündungszeichen
Stadium II	Freiliegender Knochen mit Zeichen einer Entzündung: Schmerzen, Rötung mit oder ohne putrider Sekretion
Stadium III	Freiliegender Knochen mit Entzündungszeichen und mindestens einer der folgenden Befunde: Affektion oder Osteolyse bis zur Basis oder Beteiligung der Kieferhöhle, pathologische Fraktur, extraorale Fistelung oder oroantrale Fistelung

Quelle: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws – Ruggiero et al. J Oral Maxillofac Surg.67 (5 Suppl): 2-12 (2009)

### 1.5.2. Prophylaxe, Prävention und Therapie der BRONJ

Die interdisziplinäre Sensibilisierung und Kooperation insbesondere der bisphosphonatverordnenden Kollegen wie Onkologen, Internisten, Orthopäden, Gynäkologen, Urologen und Hausärzten zum sorgfältigen Umgang mit Bisphosphonaten sollte hierbei im Vordergrund stehen (Wang et al., 2007).

Dabei liegt das spezielle Augenmerk auf der **Prophylaxe**, d.h. **vor** einer geplanten Bisphosphonattherapie sollten die behandelnden Ärzte den betroffenen Patienten unbedingt zu einer zahnärztlich-kieferchirurgischen Untersuchung mit Fokussuche überweisen. Potentielle intraorale Infektionsherde v.a. parodontal geschädigte und insuffizient endodontisch versorgte Zähne müssen vor Therapiebeginn saniert, aber auch herausnehmbarer Zahnersatz wie Teil- oder Totalprothesen auf mögliche Druckstellen überprüft werden (Mast et al., 2005; Migliorati et al., 2005b). Untersuchungen von Ripamonti et al. und Dimopoulos et al. zeigen eine deutliche Reduktion der BRONJ-Ereignisraten bei onkologischen Patienten von 1,3% bzw. 2,2% allein durch prophylaktische Maßnahmen im Vergleich zu 2,9% bzw. 12,5% ohne prophylaktische Maßnahmen (Ripamonti et al., 2009; Dimopoulos et al., 2009).

Auf eine deutliche Abgrenzung der Prophylaxe (Maßnahmen vor Beginn einer BP-Therapie) zur Prävention (Maßnahmen unter laufender BP-Therapie) sei hier verwiesen.

Die **Prävention** beinhaltet Maßnahmen **unter laufender** Bisphosphonattherapie. Der Zahnarzt muss eine gezielte Bisphosphonat- und Medikamentenanamnese erheben, um schnellstmöglich bei Verdacht auf eine BRONJ tätig werden zu können. Eine frühzeitige Intervention ermöglicht in der Regel ein weniger invasives Vorgehen im Hinblick auf die Therapie der BRONJ. Die Ausheilungschancen sind damit prognostisch günstiger (Vescovi et al., 2008; Mawardi et al., 2009).

Neben einer eingehenden Instruktion zur akribischen Zahnpflege und Etablierung einer hervorragenden Mundhygiene sollte eine exakte therapeutische Planung insbesondere bei dentoalveolären chirurgischen Eingriffen, sowie eine individuelle Risikoanalyse erfolgen, um mögliche Komplikationen zu vermeiden (Abu-Id et al., 2006). Hierbei sollte auf eine exakte Indikationsstellung geachtet werden und zwischen medizinisch notwendigen und elektiven (z.B. Implantationen) Eingriffen

differenziert werden. Auch hier gilt die Maßgabe der Entfernung von potentiellen Infektionsherden bzw. die Beseitigung entzündlicher Zustände im Kieferbereich.

Generell muss man einige Vorsichtsmaßnahmen während eines chirurgischen Eingriffes bei Patienten mit BRONJ einhalten, dazu zählen eine antibiotische Abschirmung, eine modellierende Osteotomie zur Glättung scharfer Knochenkanten sowie eine spannungsfreie plastische Deckung. In einer Untersuchung von Montefusco et al. zeigt sich eine deutliche Reduktion des Entstehungsrisikos einer BRONJ unter antibiotischer Abdeckung (Montefusco et al., 2008).

Bisphosphonate beeinflussen durch ihre hohe Halbwertszeit nachhaltig den Knochenstoffwechsel, weshalb eine Unterbrechung der Bisphosphonatgabe auch kritisch betrachtet und kontrovers diskutiert wird. Derzeit gibt es keine Evidenz für eine Reduktion des BRONJ Risikos durch eine Unterbrechung der Bisphosphonattherapie, auch als „drug holiday“ bekannt (Grötz et al., 2012).

Es wird empfohlen die **Therapie** der BRONJ spezialisierten Zentren zu überlassen. Um erfolgreich therapeutisch tätig werden zu können, ist die Abgrenzung gegenüber anderen Differentialdiagnosen wie z.B. einer Osteoradionekrose, einer Osteomyelitis, von Knochenmetastasen sowie von endokrinogen-bedingten Kiefernekrosen erforderlich und eine pathohistologische Abklärung notwendig (Lachmann et al., 2012).

Die therapeutischen Möglichkeiten umfassen ein konservatives und ein chirurgisches Vorgehen. Ziel sollte ein einheitlicher Therapiestandard aus der Kombination beider Therapieoptionen sein.

Konservative Therapien (Spülungen, antibiotische Therapie, Schmerztherapie) zeigen deutlich geringere Erfolgsraten im Vergleich zum chirurgischen Vorgehen (Hoff et al., 2008; Pautke et al., 2011; Stockmann et al., 2010; Lesclous et al., 2013).

Die chirurgische Therapie umfasst die chirurgische Abtragung des nekrotischen Knochengewebes, eine antibiotische Prophylaxe (prä- und postoperativ), die Glättung scharfer Knochenkanten sowie eine speicheldichte und spannungsfreie plastische Deckung, die auch fluoreszenz-gesteuert sein kann (Pautke et al., 2011).

Die AAOMS veröffentlichte 2007 und 2009 entsprechende spezifische therapeutische Empfehlungen, wobei BRONJ Stadium 0 und I konservativ und

Stadium II und III chirurgisch behandelt werden sollten (AAOMS 2007; AAOMS 2009). Es gibt allerdings auch Überlegungen, in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand, die für eine frühzeitige chirurgische Intervention in allen 4 BRONJ-Stadien sprechen. Eine frühere histopathologische Diagnosesicherung, eine Verhinderung der weiteren Progression oder die Entstehung eines Rezidivs der BRONJ, die hohe Erfolgsrate durch ein chirurgisches Vorgehen und eine kürzere Therapiedauer erweisen sich als gute Gründe, die dieses Therapievorgehen unterstreichen (Pautke et al., 2011). Letztlich entscheidet die individuelle Risikoanalyse über das therapeutische Vorgehen und diese ist auch für den Behandlungserfolg der BRONJ maßgeblich verantwortlich.

### **1.5.3. Aktuelle Probleme**

Obwohl das Krankheitsbild der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Kiefer als mögliche Nebenwirkung der Bisphosphonateinnahme mittlerweile fachübergreifend bekannt ist, tauchen trotz allem immer wieder Probleme bei der Diagnosesicherung auf (Brozoski et al., 2012). Zudem ist das Auftreten dieser unerwünschten Nebenwirkung für die Patienten meist schwerwiegend und die Behandlung für Ärzte und Zahnärzte problematisch, da die bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose insbesondere gegenüber konventionellen chirurgischen Maßnahmen äußerst therapieresistent und rezidivfreudig sein kann (Ruggiero et al., 2009).

Eines der wichtigsten Kriterien zur Sicherung der Diagnose der BRONJ ist die gezielte Bisphosphonat- und Medikamentenanamnese. Im klinischen Alltag wird immer wieder offensichtlich, dass die Anzahl der Patienten, die ausreichend über den Begriff „Bisphosphonat“, die Medikamentengruppe an sich und natürlich auch über die möglicherweise auftretende gravierende Nebenwirkung der BRONJ informiert sind, häufig gering ist. Der Großteil der Patienten reagiert daher nicht selten erst auf gezielte Nachfrage bezüglich der einzelnen Bisphosphonatpräparate bzw. es ist ihnen bestenfalls ein Präparatename bekannt. Der Wichtigkeit zur Kooperation zwischen bisphosphonatverordnenden Kollegen und dem behandelnden Zahnarzt sowie dem Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen wird hierbei besondere Bedeutung beigemessen (Lopez-Jornet et al., 2010). Eine suffiziente Aufklärung des Patienten über die Medikation mit Bisphosphonaten und ein mögliches Risiko des Auftretens einer BRONJ sollte

unbedingt durch die Ärzte, die Bisphosphonate anordnen, erfolgen (Migliorati et al., 2010). Allein durch eine sorgfältige Bisphosphonatanamneseerhebung könnte das Risiko des Auftretens einer BRONJ reduziert werden.

Als prophylaktische Maßnahme vor Beginn einer Bisphosphonattherapie sollte jeder Patient beim Hauszahnarzt vorstellig werden, um bei einem eventuellen dentoalveolären Sanierungsbedarf chirurgisch, konservierend-endodontisch und prophylaktisch-parodontologisch rechtzeitig agieren zu können (Grötz et al., 2012). Das Risiko für die Entstehung einer BRONJ würde durch eine Sanierung von chronischen Entzündungsherden vor Bisphosphonattherapie deutlich gesenkt werden (Dimopoulos et al., 2009).

#### **1.5.4. Allgemeine Informationen**

Die Manifestation der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose zeigt deutliche Unterschiede in Abhängigkeit von der Grunderkrankung. Mehrheitlich weisen die Patienten mit BRONJ eine maligne Grunderkrankung und eine intravenöse Bisphosphonattherapie auf (Wang et al., 2007; Reid, 2009). In der Literatur finden sich zur Epidemiologie der BRONJ bei maligner Grunderkrankung unterschiedlichste Angaben. Die Prävalenz der entsprechenden Grunderkrankung hinsichtlich der Diagnose der BRONJ muss in Abhängigkeit vom Studiendesign betrachtet werden. Exemplarisch zeigt sich dies in der Prävalenz des Plasmozytoms: eine retrospektive Studie von Bamias et al. weist mit 10% eine geringere Prävalenz als in der prospektiven Studie von Boonyapakorn et al. mit 28% auf (Bamias et al., 2005; Boonyapakorn et al., 2008).

Das Mammakarzinom zeigt eine Prävalenz der BRONJ von bis zu 11% und das Prostatakarzinom bis 19 % (Walter et al., 2008,2009; Aguiar Bujanda et al., 2007). Die Komplexität des Krankheitsbildes der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose lässt nach wie vor viele Fragen unbeantwortet und Raum für intensive Diskussionen. Das Ausmaß dieses Krankheitsbildes, im Speziellen hinsichtlich der Ätiopathogenese und der Koexistenz möglicher Risikofaktoren, lässt die Vermutung aufkommen, dass es sich dabei um ein multifaktorielles Geschehen handelt (Robertson et al., 2007; Ruggiero et al., 2004; Grötz & Diel, 2005; Allen et al., 2009). Hierbei wird im Folgenden zwischen lokalen (intraoralen) und systemischen Risikofaktoren unterschieden.

### 1.5.5. Lokale intraorale Faktoren bei der Entstehung der BRONJ

Das klinische und radiologische Erscheinungsbild der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose ähnelt dem der Osteoradionekrose mit langfristig freiliegendem Knochen ohne erkennbare Sekundärheilungstendenz (Grötz, 2001; Abu-Id et al., 2006). Der Krankheitsverlauf ist meist langwierig und oft begleitet durch eine Superinfektion. Zur **Pathogenese** der BRONJ existieren unterschiedlichste Theorien und Ansätze, bis dato gibt es aber noch kein wissenschaftlich gesichertes Pathogenesemodell.

Der Kieferknochen gilt als die Prädilektionsstelle für das Auftreten einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose (Froelich et al., 2011). Dennoch wird auch vereinzelt über das Auftreten von bisphosphonat-assoziierten Osteonekrosen an weiteren Lokalisationen wie z.B. den langen Röhrenknochen, dem Gehörgang oder anderen Schädelknochen berichtet (Polizzotto et al., 2006; Khan et al., 2009; Froelich et al., 2011).

Tatsache ist, dass der Kieferknochen aufgrund seiner hohen mechanischen Belastung und seiner komplexen Biomechanik mit wechselnden Zug- und Druckzonen sowie durch die Anwesenheit von Zähnen eine der höchsten Raten des Knochenremodellings im menschlichen Körper aufweist (Allen et al., 2008). Somit ist der Kieferknochen wie kein anderer Knochen ständigen Belastungen z.B. durch das Kauen, den Zahnverlust, dentogene Infektionen oder zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen ausgesetzt, was ein gehäuftes Auftreten der BRONJ erklären könnte (Bamias et al., 2005; Hoff et al., 2008).

Desweiteren könnte eine zu starke Suppression der Osteoklastentätigkeit bedingt durch die Bisphosphonatakkumulation im Knochen (Langzeittherapie) nachhaltig den Knochenstoffwechsel negativ beeinflussen und so eine Dysbalance des „Bone Remodellings“, zwischen Knochenaufbau und Knochenabbau, verursachen. Eine irreversible Störung der Osteoklasten könnte nicht ausgeschlossen werden (Bartl et al., 2006; Allen et al., 2009).

Möglicherweise begünstigt auch die direkte, oberflächennahe Exposition des Kiefers die Entstehung einer BRONJ. Durch Mikroverletzungen wird ein ungehindertes Eindringen oraler Mikroorganismen erleichtert, da die Infektionswege entsprechend kurz sind. Eine gegenseitige Beeinflussung von im Kieferknochen akkumulierten Bisphosphonaten und oralen Keimen erscheint möglich (Patel et al., 2012). Eine direkte toxische Wirkung hoher



Bisphosphonatkonzentrationen auf das orale Epithel der Gingiva wird diskutiert (Reid et al., 2007).

Eine weitere Hypothese bezieht sich auf die Inhibition der endothelialen Zellen der intraossären Blutgefäße durch eine Bisphosphonattherapie, woraus eine nachhaltige Störung der Angiogenese (antiangiogenetischer Effekt der Bisphosphonate) des Knochens resultieren könnte (Migliorati, 2003; Pabst et al., 2013; Scavelli et al., 2007). Bisphosphonate reduzieren dabei die endotheliale Zellproliferation und bewirken die Stimulation von Apoptosereaktionen (Wood et al., 2002). Bisphosphonate hemmen die Kapillarneubildung und sind somit für eine verminderte Vaskularisierung mit entsprechend reduzierter Perfusion der speziellen Region verantwortlich (Pabst et al., 2013).

Prinzipiell zeichnet sich der Kieferknochen, v.a. der Oberkiefer, durch eine gute Vaskularisation aus, gerade deshalb könnte die lokale Blutzirkulation durch Bisphosphonate gestört werden und die Ausbildung einer BRONJ fördern oder erleichtern (Wang et al., 2007, Bartl et al., 2006).

Als weitere mögliche Ursachen für die Entstehung einer BRONJ kommen lokale Faktoren der Mundhöhle wie eine schlechte Mundhygiene oder ein Nikotinabusus in Betracht (Bamias et al., 2005; Reid, 2009). Zusätzlich können auslösende Mikroorganismen einer dentogenen Infektion, marginale oder apikale Parodontitiden, Extraktionsalveolen, Prothesendruckstellen, Implantationen, endodontisch-parodontalchirurgische Eingriffe oder andere Weichteil-Knochen-Wunden im Entstehungsprozess der BRONJ „förderlich“ sein (Abu-Id et al., 2008; Reid, 2009; Mavrokokki et al., 2007).

Unter normalen Umständen unterstützt die extrem gute Abwehrsituation der Mundhöhle beim gesunden Patienten z.B. durch die antibakterielle Wirkung des Speichels aufgrund des Muzins, Lysozyms, Immunglobulins A die Wundheilung von Weichgewebs-Knochen-Wunden insbesondere nach Extraktionen, weshalb der Kieferknochen eine der wenigen Stellen im menschlichen Organismus ist, der in der Regel unproblematisch einer Sekundärheilung überlassen werden kann (Pistner et al., 2006).

Grundsätzlich ermöglicht aber die direkte, oberflächennahe Exposition des Kiefers zur keimbesiedelten Mundhöhle in kompromittierten Arealen, so z.B. bei Extraktionswunden, Parodontitiden, Mikrotraumata durch Prothesendruckstellen etc., eine mikrobielle Kontamination des Knochens. Es wird vereinzelt aber auch

über Fälle ohne eine entsprechende Exposition der BRONJ zur Mundhöhle berichtet (Patel et al., 2012).

#### 1.5.6. systemische Risikofaktoren

Prädisponierende Faktoren für die Entstehung einer BRONJ können zusätzlich systemische Faktoren, wie das Vorliegen von Grunderkrankungen, v.a. maligne Tumoren bzw. Metastasen, eine Osteoporose, eine Erkrankung des rheumatischen Formenkreises oder ein Diabetes mellitus, sowie generelle Risikofaktoren wie ein Nikotinabusus, eine insuffiziente Mundhygiene oder eine reduzierte Immunabwehr, sein. Komedikationen mit Chemo- bzw. Immuntherapeutika, Kortikosteroiden, Taxanen, Thalidomid oder auch eine erfolgte Radiatio im Kopf-Hals-Bereich könnten wahrscheinlich ebenfalls einen Einfluss in der Entstehung der BRONJ haben (Grötz & Diel, 2005; Allen et al., 2009; Robertson et al., 2007). Abgesehen von den oben erwähnten individuellen Risikofaktoren ist die Auswahl des Bisphosphonatpräparates, dessen Dosierung, die Medikationsdauer und speziell die Applikationsform entscheidend für das jeweilige Risiko des Auftretens der BRONJ. Dies scheint auch für den späteren Krankheitsverlauf relevant zu sein (Grötz et al., 2009).

Eine Einteilung der Patienten unter Bisphosphonatmedikation in zwei **Risikogruppen** ist nicht nur therapeutisch sinnvoll, sondern auch im Rahmen der zahnärztlichen Behandlung zur Prävention dieser schwerwiegenden Komplikation von immenser Bedeutung (Abu-Id et al., 2006). Man unterscheidet deshalb:

- Hochrisikopatienten mit *intravenöser* Bisphosphonattherapie *und* zusätzlicher Chemo-, Radio- oder Kortikosteroidtherapie und
- Niedrigrisikopatienten mit *oralen* Bisphosphonattherapie *ohne* begleitende Chemo-, Radio- oder Kortikosteroidtherapie

Die S3 Leitlinie der AWMF zur BRONJ erstellte ein ähnliches Risikoprofil anhand der Bisphosphonatindikation und der Bisphosphonatmedikation. Dieses Risikoprofil wird in **drei** Kategorien unterteilt:

- niedriges Risikoprofil (nicht-onkologische Indikation, orales oder i.v. Bisphosphonat)
- mittleres Risikoprofil (nicht-onkologische Indikation, i.v. Aminobisphosphonat)
- hohes Risikoprofil (onkologische Indikation, i.v. Aminobisphosphonat)

## 1.6. Problemstellung und Zielsetzung

Im Fokus dieser Arbeit stand es, mögliche Komedikationen für die Entstehung der BRONJ abhängig von der Indikation der Bisphosphonattherapie im Zusammenhang mit den entsprechenden Grunderkrankungen und Bisphosphonatpräparaten zu analysieren.

Dabei wird die Entstehung der BRONJ hinsichtlich Geschlechts- und Altersverteilung der Patienten, studienrelevanten Grunderkrankungen insbesondere das Multiple Myelom, das Mammakarzinom und das Prostatakarzinom, die Bisphosphonatmedikation (Amino-/Nicht-Aminobisphosphonate, die Anzahl der Bisphosphonate, die Applikationsform und Dosis, das Zeitfenster der Bisphosphonatapplikation, die Lokalisation der Nekrose im Ober- und/ oder Unterkiefer und bestehende medikamentöse bzw. therapeutische Kofaktoren wie Chemo-, Taxan-, Kortikosteroid- und Thalidomidtherapie, untersucht.

Im vorliegenden Patientenkollektiv handelt es sich überwiegend um onkologische Patienten, die im Rahmen der Therapie ihrer Grunderkrankung eine Vielzahl systemisch wirksamer Pharmazeutika meist auch über einen längeren Zeitraum verabreicht bekommen haben. Von besonderem Interesse erschienen uns medikamentöse Therapien mit Chemotherapeutika, Kortikosteroiden, Taxanen und Thalidomid, die einen direkten oder indirekten Einfluss auf das Immunsystem nehmen. Diese Kofaktoren erscheinen deshalb von so großer Bedeutung, weil sie die strukturelle Integrität des Kieferknochens und auch die körpereigenen Abwehrmechanismen nachhaltig beeinflussen. An dieser Stelle sei auf die parallel

entstandene Arbeit zum Thema bisphosphonat-assoziierte Osteonekrosen von Dr. Christian Schreyer verwiesen. Der gemeinsame Patientenpool der LMU der Patienten mit BRONJ wurde in 2 Arbeiten analysiert. Im Fokus der Dissertation von Dr. Christian Schreyer befanden sich die allgemeinen Risikofaktoren (v.a. Nebenerkrankungen wie Diabetes, rheumatoide Arthritis etc., Nikotinabusus, Radiotherapie) und die klinische Präsentation der BRONJ. Die Analyse der Grunddaten insbesondere des Geschlechts, der Grunderkrankung, des Bisphosphonates und der Lokalisation der Nekrose war in beiden Arbeiten das Fundament für eine spezifischere Auswertung. In der hier vorliegenden Arbeit lag der Schwerpunkt auf der Untersuchung systemischer Risikofaktoren und Komedikationen wie Chemotherapie, Kortikosteroidtherapie, Taxan- und Thalidomidtherapie, die möglicherweise im Zusammenhang mit der Entstehung der BRONJ stehen. Zudem wurden die einzelnen Bisphosphonatpräparate und deren Applikationsart ausgewertet.

Das Krankheitsbild der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose ist sehr komplex und nach wie vor Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen. Schwere und Häufigkeit dieses Krankheitsbildes, speziell unter dem Aspekt der vielschichtigen Pathogenese und der Koexistenz vieler möglicher Risikofaktoren, stützen die Vermutung, dass es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Patientenkollektiv

In der vorliegenden Arbeit erfolgt die retrospektive, klinische Analyse und Erfassung von 123 Patientenfällen mit einer nach Maßgabe der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) gesicherten Diagnose einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Kiefer, welche im Rahmen der Diagnostik und Therapie der BRONJ im Zeitraum von 2003 bis 2009 an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) ambulant oder stationär behandelt wurden.

Die Definition der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose ist in einer aktuellen Stellungnahme der AAOMS veröffentlicht worden. Die Diagnosestellung erfolgte basierend auf diesen Kriterien.

**Obligate Einschlusskriterien** und die Definition der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Kiefer gemäß AAOMS 2007/ Aktualisierung 2009 sind:

- anamnestische Bisphosphonatmedikation
- exponierter oder sondierbarer Kieferknochen mit nicht abheilenden Läsionen für mehr als 8 Wochen
- keine anamnestische Radiatio im Kieferbereich

Differentialdiagnostisch wurden anderweitige Ursachen einer Nekrose, insbesondere die Osteoradionekrose oder mögliche primäre Kiefermetastasen, ausgeschlossen und diese auch nicht in das untersuchte Gesamtkollektiv mit einbezogen. Eine erfolgte Radiotherapie im Ober- und Unterkiefer war absolutes Ausschlusskriterium.

Die Definition der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Kiefer (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw; BRONJ) basiert auf den bereits

erwähnten obligaten Einschlusskriterien, Bisphosphonatanamnese, freiliegender Kieferknochen und der Ausschluss einer Radiatio. Schwerpunkt der Datenerfassung war es das Patientenkollektiv grundsätzlich hinsichtlich der Diagnose einer BRONJ in Abhängigkeit von der Grunderkrankung, der Alters- und Geschlechtsverteilung, der Bisphosphonatmedikation und der Lokalisierung der Osteonekrose zu untersuchen. Dabei wurden der Bisphosphonattyp, die Anzahl der verabreichten Bisphosphonatpräparate, die Applikationsform und der Zeitraum von der Erstmedikation eines Bisphosphonates bis zur Erstdiagnose einer BRONJ analysiert. Ein Kernpunkt war die Betrachtung und Analyse eines möglichen Zusammenhangs mit weiteren Kofaktoren. Diese Kofaktoren sind in unserer Untersuchungsgruppe Chemotherapeutika, Kortikosteroide, Taxane sowie Thalidomid.

In vorliegender Studie wurde die Mehrzahl der Patienten mit Verdacht auf Diagnose einer BRONJ von externen zahnärztlichen und ärztlichen Kollegen an die Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität München überwiesen, dort wurde anschließend die Diagnose der BRONJ gestellt oder auch bestätigt. Eine kleinere Anzahl der Patienten wurde nach rezidivierender, bereits diagnostisch zu einem früheren Zeitpunkt gesicherten BRONJ und auch teilweise nach alio loco erfolgten frustrierten Therapieversuchen an der Ludwig-Maximilians-Universität vorstellig.

## **2.2. Datenerhebung und –verarbeitung**

Nach schriftlicher Einverständniserklärung erfolgte die Kontaktaufnahme zu den mitbehandelnden Ärzten, Hausärzten und Onkologen, Zahnärzten und Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen/ Oralchirurgen, sowie den Patienten selbst und das ausführliche Studium der Krankenakte hinsichtlich relevanter Arztbriefe, Operationsberichten und allgemeiner Dokumentation, um fehlende Informationen zu vervollständigen. Die erforderlichen Einverständniserklärungen der Patienten wurden eingeholt und liegen in schriftlicher Form vor.

Zur Erfassung der Daten wurden 5 spezielle Fragebögen entworfen, die an die entsprechenden Mitbehandler, Hausarzt, Onkologen, Hauszahnarzt, Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurg/ Oralchirurg und den Patienten versandt wurden (siehe Anhang S.79 ff).

Die Fragebögen unterschieden sich hinsichtlich der fachspezifischen Fragen. Dabei wurde anschließend vor allem die Medikamentenanamnese zur Erfassung der Kofaktoren erhoben. Dennoch gestaltete sich die vollständige Datenerfassung insbesondere im Hinblick auf die Komedikationen teilweise nicht ganz unproblematisch, gerade wenn sich einige Patienten nicht mehr in einer laufenden Therapie der BRONJ befanden oder Patienten bereits verstorben waren. Selbst eine gezielte Kontaktaufnahme zu den involvierten Ärzten war nicht immer Erfolg versprechend.

Die EINFLEGE und VERARBEITUNG der umfangreichen Datensammlung aller Patienten, die an einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose des Kiefers im angegebenen Zeitraum von 2003-2009 erkrankten, erfolgte in das Programm Microsoft® Excel 97 in Tabellenform. In Kapitel 2.3. wird auf die statistische Auswertung und die Aufbereitung der Daten für eine deskriptive Analyse eingegangen. Die umfangreiche Literaturrecherche zur komplexen Thematik der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose des Kiefers erfolgte überwiegend mit Hilfe der englischsprachigen textbasierten Meta-Datenbank „PubMed“, diese bezieht sich auf medizinische Artikel des gesamten Bereiches der Biomedizin der nationalen medizinischen Bibliothek der Vereinigten Staaten. Bei der Internetrecherche wird immer wieder auf die Homepage der AWMF mit den aktuellen Leitlinien zur bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose des Kiefers verwiesen, woran sich die vorliegende Arbeit orientiert. Diese wurden von mehreren Fachgesellschaften und Körperschaften erstellt (DGMKG, DGZMK, BDO).

## **2.3. Datenauswertung**

Kernpunkt der wissenschaftlichen Analyse ist die statistische Erhebung von Patientendaten in Bezug auf das Krankheitsbild der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose des Kiefers durch gezielte Befragung der Patienten und der behandelnden Kollegen. Die Datenreihe umfasst eine Gesamtmenge von n=123 Patienten, die aufgrund einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose des Kiefers im Zeitraum von 2003 bis 2009 an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität München registriert und behandelt wurden (Single-center-Studie). In Rücksprache mit dem

Institut für Biomathematik der Ludwig-Maximilians-Universität München erfolgte die Analyse des vorliegenden Datenmaterials statistisch-deskriptiv.

Im Rahmen der Analyse des Datenpools für die statistische Aufbereitung wurden als Kopfdaten die Grunderkrankungen (Malignome und Osteoporose) hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung und des Erstdiagnosezeitpunktes sowie die Altersverteilung der Patienten mit BRONJ und deren Erstdiagnosezeitpunkt erfasst.

Die Bisphosphonatmedikation, deren Applikationsform, die Lokalisation der BRONJ, das Zeitintervall von der Ersteinnahme eines Bisphosphonates bis zur Erstdiagnose einer BRONJ und mögliche Kofaktoren (Kortikosteroide, Thalidomid, Taxane, Chemotherapie), wurden erhoben.

Die Bisphosphonate Zoledronat, Pamidronat und Ibandronat wurden einzeln aber auch in Sequenzen verordnet. Im Therapieverlauf erfolgte bei vereinzelt Patienten ein Wechsel des Bisphosphonates, wodurch sich die Differenzierung und Zuordnung erschwerte.

Insbesondere Zoledronat aber auch Pamidronat wurden auch in Kombination mit anderen Bisphosphonaten verabreicht. Es erfolgte die Zuordnung der Bisphosphonate abhängig von einer Zoledronat- bzw. Pamidronatmedikation (die zu einer BRONJ führten), d.h. wenn mehrere Bisphosphonate eingenommen wurden, erfolgte eine Zuordnung in Abhängigkeit des Vorliegens von Zoledronat bzw. Pamidronat.

Mehrheitlich wiesen die Patienten in der Studie eine maligne Grunderkrankung auf, dennoch wurde bei einigen Patienten eine Koexistenz einer malignen Grunderkrankung mit der Begleiterkrankung der Osteoporose festgestellt. Unterschieden wird dabei in Osteoporose als Primärerkrankung und Osteoporose als Begleiterkrankung (sekundäre Osteoporose), was wiederum bedeutend für die Zuordnung zu den Grunderkrankungen unserer Untersuchungsgruppe ist.

### **2.3.1. statistische Auswertung**

Eine deskriptive statistische Analyse der Patientendaten ist bedingt durch die limitierte Anzahl an qualitativen bzw. quantitativen Merkmalen und aufgrund des Fehlens statistisch vergleichbarer Datensätze zweckmäßig. Für eine deskriptive Beschreibung des statistischen Datenmaterials wurden die qualitativen und quantitativen Merkmale in Klassen unterteilt, numerisch dargestellt und

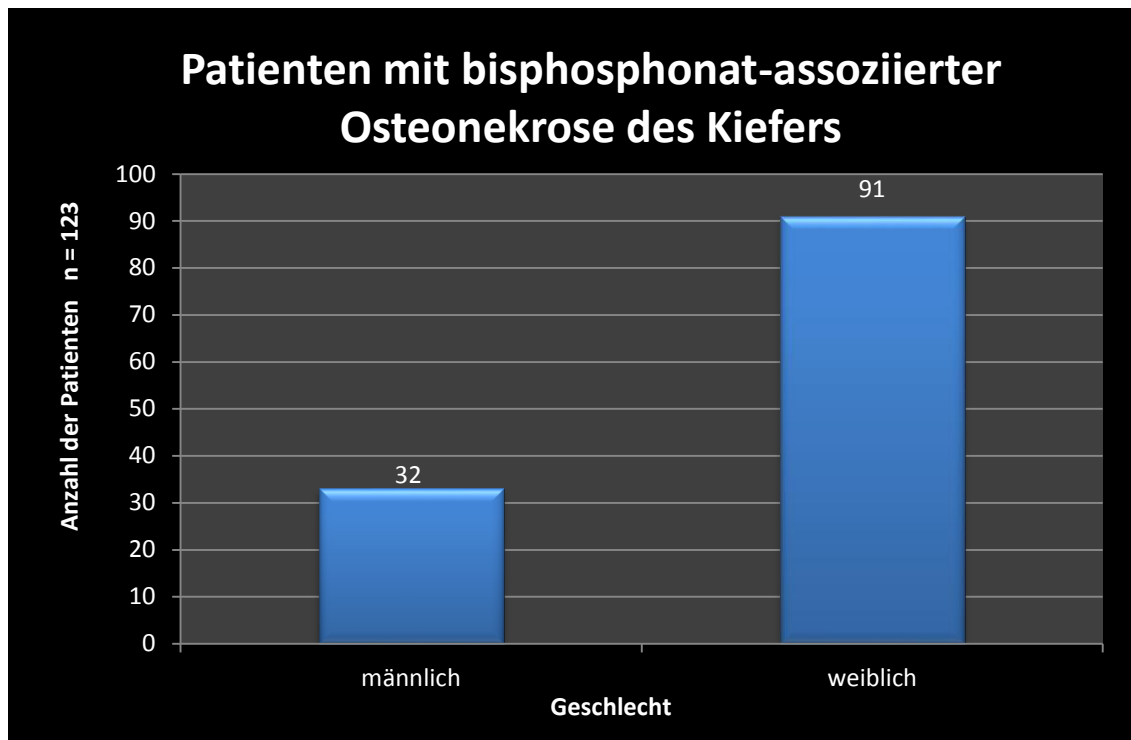


anschließend die entsprechenden Häufigkeiten der Klassen bezogen auf die Stichproben diskutiert. Die prozentuale Verteilung (Häufigkeiten) der Ergebnisse stand im Zentrum der statistischen Auswertung, ergänzt wurde dies durch die Berechnung von Mittelwerten und Standardabweichungen. Zur graphischen Veranschaulichung der Ergebnisse erfolgten die Darstellungen in Diagrammform, vorzugsweise in Form von Säulendiagrammen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Demographische Daten bei Patienten mit einer BRONJ

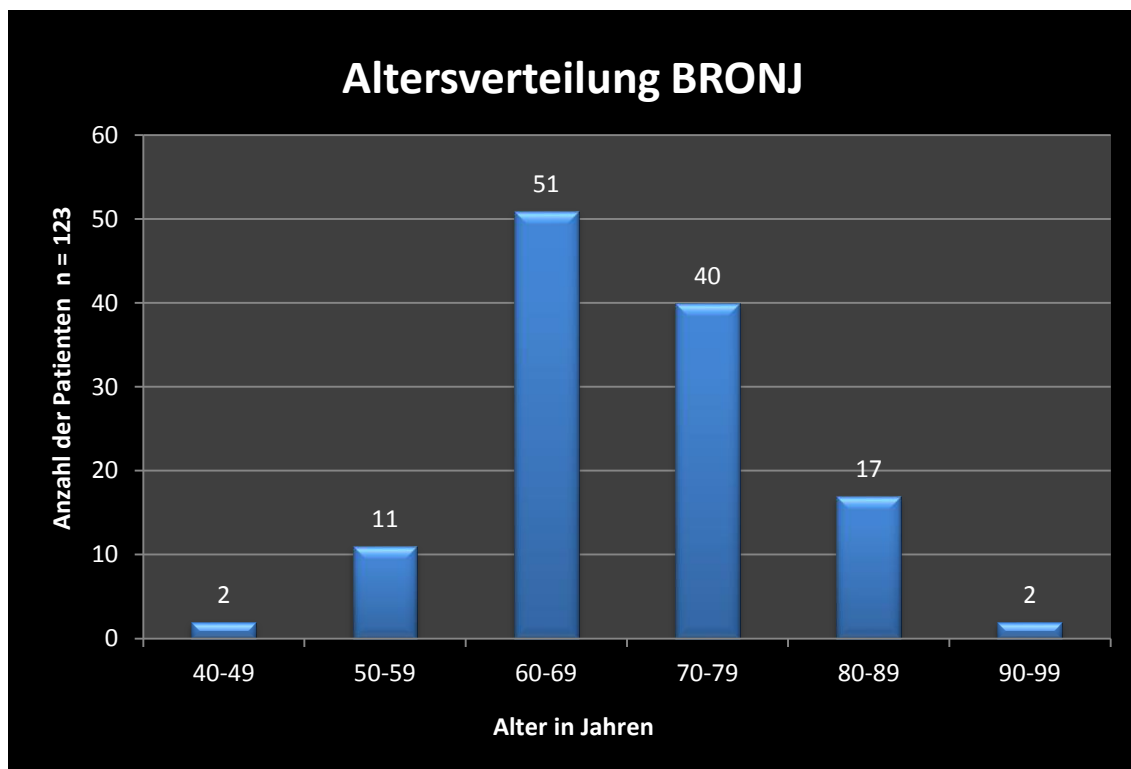
##### 3.1.1. Geschlechtsspezifische Verteilung



*Abb.7 geschlechtsspezifische Verteilung der Patienten mit der Diagnose einer BRONJ (Gesamtkollektiv)*

Analysiert wurden das Alter sowie die Geschlechtsverteilung der Patienten mit BRONJ als demographische Grund- bzw. Kopfdaten. Im vorliegenden Untersuchungs-zeitraum von 2003 bis 2009 befanden sich im Gesamtkollektiv  $n=123$  Patienten mit einer nach AAOMS gesicherten Diagnose der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Kiefer in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität in Behandlung. Die exakte Diagnose der BRONJ beruht auf den genannten obligaten Einschlusskriterien, denn die klinische, histologische aber auch die radiologische Abgrenzung der BRONJ zur Osteoradionekrose erweist sich oftmals als schwierig. Aus diesen 123 Patienten ergab sich eine prozentuale Verteilung von 26% ( $n=32$ ) männlichen zu 74% ( $n=91$ ) weiblichen Patienten.

### 3.1.2. Altersverteilung



*Abb.8 durchschnittliche, geschlechtsunabhängige Altersverteilung der Patienten mit BRONJ (Gesamtkollektiv)*

Bei der Altersverteilung der 123 Patienten mit der Diagnose einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose des Kiefers ist ein vermehrtes Auftreten der BRONJ mit 74,0% (n=91) im Alter von 60 bis 79 Jahren auffällig. Dabei befanden sich 41,5% (n=51) in der Altersgruppe von 60 bis 69 Jahren und 32,5% (n=40) in der Altersgruppe der 70 bis 79-Jährigen. Der Mittelwert der Altersverteilung beträgt hierbei 68,6 Jahre (Standardabweichung  $\sigma$ : 8,8 Jahre).

Ein geringer Anteil der Patienten (n=2) wies ein Alter jünger als 49 Jahre und älter als 90 Jahre (n=2) auf.

### 3.2. Zeitintervall von Bisphosphonateinnahme bis Erstdiagnosezeitpunkt BRONJ

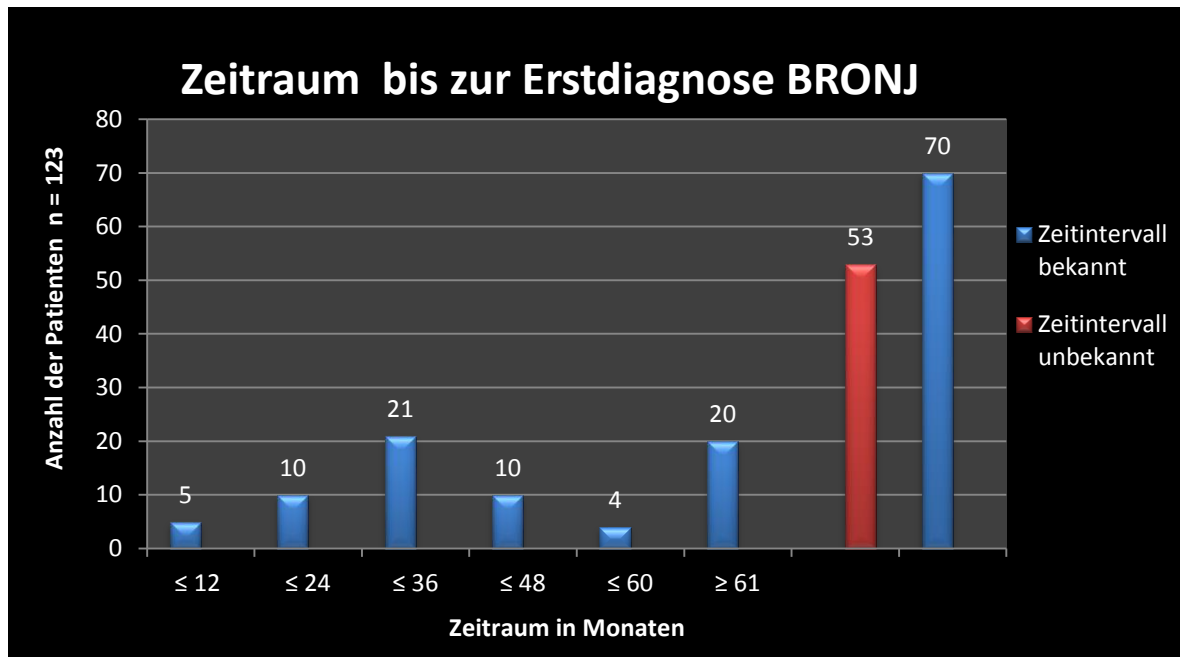


Abb.9 Zeitintervall von der Ersteinnahme eines Bisphosphonates bis zur Erstdiagnose der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose des Kiefers (Gesamtkollektiv)

Das Zeitintervall von der Einnahme des Bisphosphonates bis zur Erstdiagnose der BRONJ war bei insgesamt 123 Patienten mit n=70 bekannt und bei n=53 unbekannt. Auffällig ist hierbei eine langandauernde Einnahme von Bisphosphonaten, wobei eine Häufung des Auftretens einer BRONJ zwischen 25 und 35 (n=21 Patienten) Monaten bzw. bei mehr als 61 Monaten (n=20 Patienten) nach Ersteinnahme ersichtlich ist. Somit trat in n=41 (58,6%) der Fälle mit bekanntem Zeitintervall die BRONJ zwischen 2 und 3 Jahren bzw. nach mehr als 5 Jahren nach Bisphosphonattherapiebeginn auf. Bei vereinzelten Patienten (n=5) war der Zeitraum von der Ersteinnahme eines Bisphosphonates bis zur Entstehung der BRONJ weniger als 12 Monate. Durchschnittlich betrug der Zeitraum von Ersteinnahme eines Bisphosphonates bis zum Auftreten einer BRONJ 42 Monate.

### 3.3. Erstdiagnosezeitpunkt der Grunderkrankung und der BRONJ

#### 3.3.1. Mammakarzinom

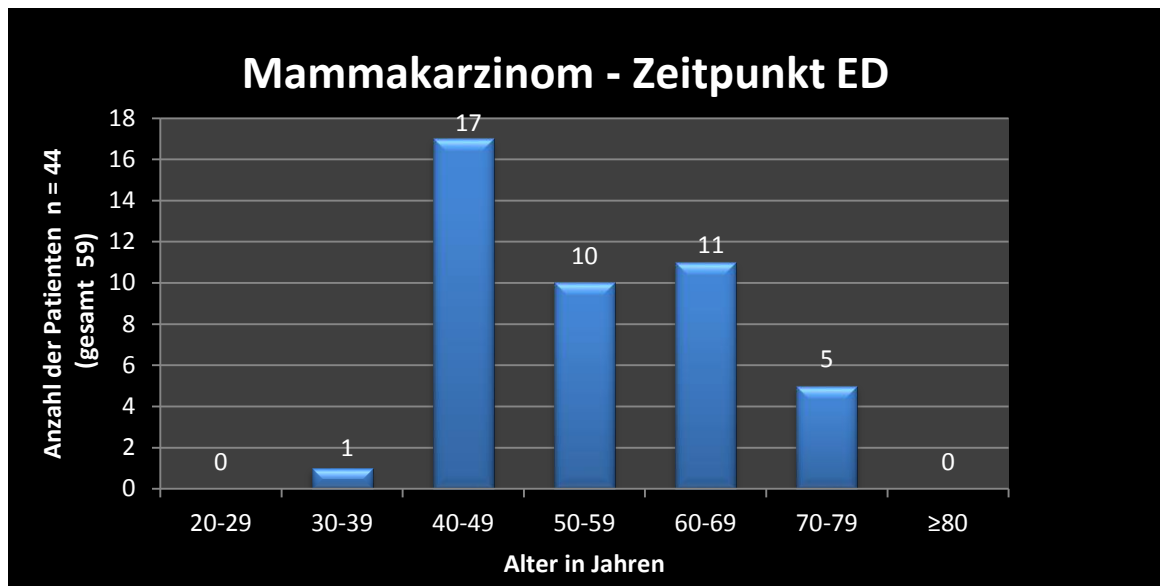


Abb.10 Grunderkrankung:Mammakarzinom, Alter bei Erstdiagnose (ED) Mammakarzinom

Im untersuchten Patientenkollektiv ist bei 44 von 59 Patienten mit der Grunderkrankung eines Mammakarzinoms der Erstdiagnosezeitpunkt der Erkrankung bekannt, wobei dieser überwiegend mit 38 Patienten (86,4%) im Altersbereich von 40-69 Jahren liegt. Das durchschnittliche Alter beträgt hierbei 58,4 Jahre.

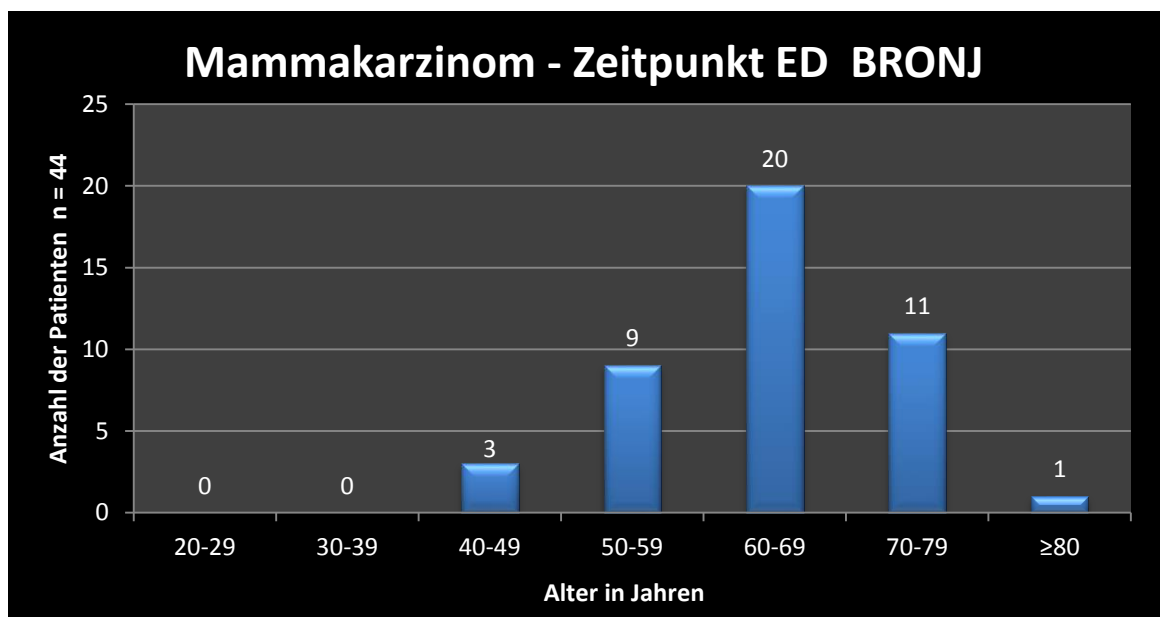
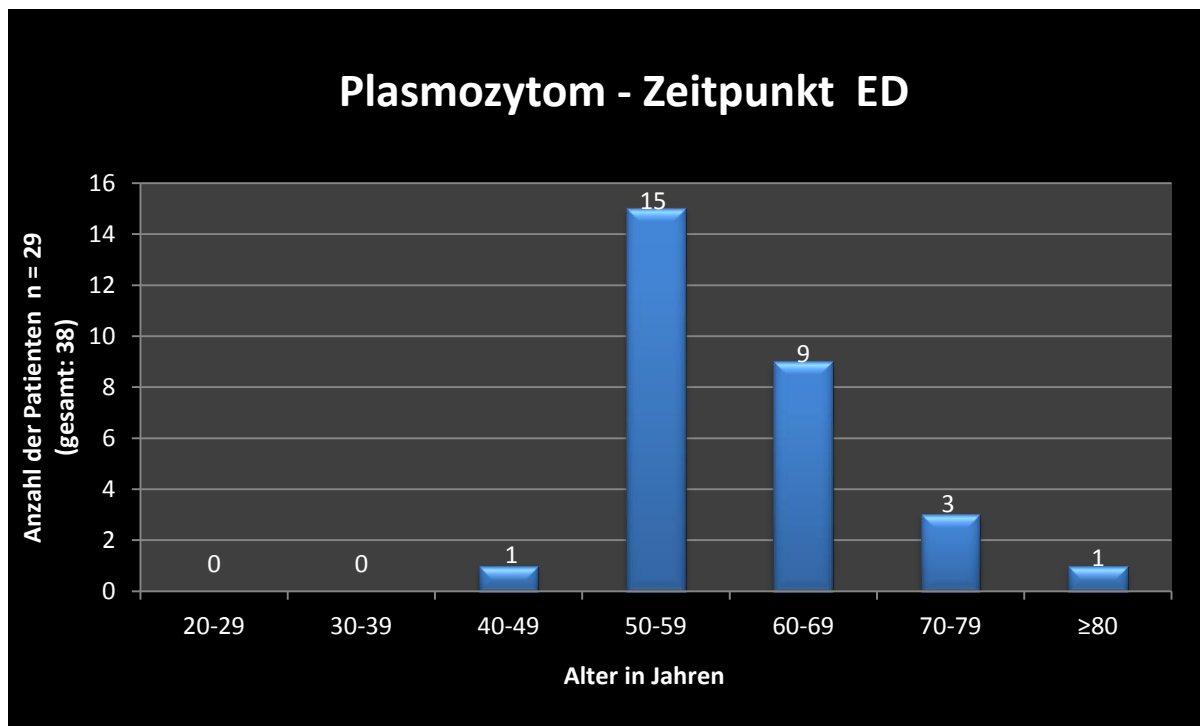


Abb.11 Grunderkrankung: Mammakarzinom, Alter bei Erstdiagnose (ED) BRONJ

Das Alter bei Erstdiagnose der BRONJ in diesem Patientenkollektel bewegt sich hauptsächlich bei n=40 (90,9%) im Bereich von 50-79 Jahren. Hierbei beträgt der Altersdurchschnitt der Patienten mit Mammakarzinom bei Erstdiagnose der BRONJ 62,9 Jahre, was wiederum bedeuten würde, dass durchschnittlich 4,5 Jahre nach Erstdiagnose des Mammakarzinoms eine bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose in Erscheinung tritt.

### 3.3.2. Plasmozytom



*Abb. 12 Grunderkrankung: Plasmozytom, Alter bei Erstdiagnose Plasmozytom*

Die Mehrzahl der Patienten mit der Grunderkrankung eines Plasmozytoms n=24 (82,8%) von gesamt n=29 mit bekanntem Erstdiagnosezeitpunkt befindet sich im Alter von 50-69 Jahren. Durchschnittlich beträgt das Alter der Patienten mit Plasmozytom zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Plasmozytom 61,3 Jahre.

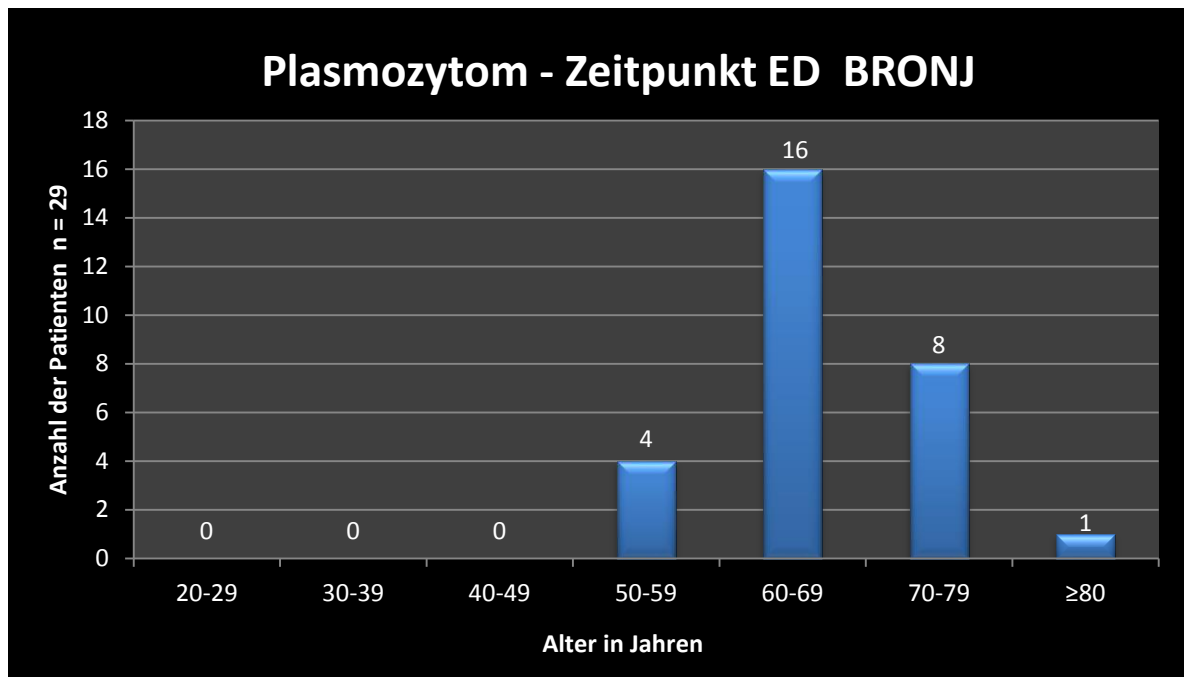


Abb. 13 Grunderkrankung: Plasmozytom, Alter bei Erstdiagnose BRONJ

Auffällig ist eine Häufung des Erstdiagnosezeitpunktes der BRONJ bei Patienten mit Plasmozytom im Alter von 60 bis 79 Jahren mit der  $n=24$  (82,8%). Das durchschnittliche Alter der Patienten mit Plasmozytom und des Erstdiagnosezeitpunktes der BRONJ liegt in dieser Gruppe bei 63,9 Jahren. Daraus ergibt sich ein Zeitraum von 2,6 Jahren von der Erstdiagnose des Plasmozytoms bis zum Auftreten einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose.

### 3.3.3. Prostatakarzinom

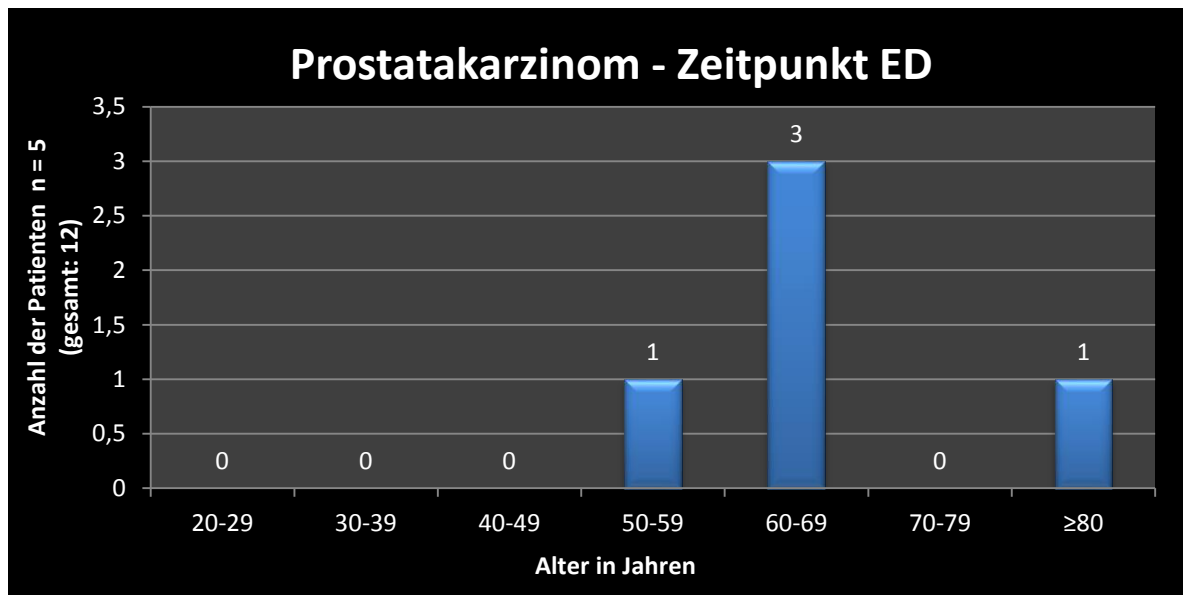


Abb. 14 Grunderkrankung: Prostatakarzinom, Alter bei Erstdiagnose Prostatakarzinom

Insgesamt ist die Anzahl der Patienten mit Prostatakarzinom in der vorliegenden Studie gering. In der Gruppe der Patienten mit Prostatakarzinom ist der Erstdiagnosezeitpunkt bei 5 von 12 Erkrankten bekannt und liegt bei  $n=4$  (80,0%) im Bereich von 50-69 Jahren. Der Altersdurchschnitt der Prostatakarzinom-erkrankten der Untersuchungsgruppe beträgt dabei 69 Jahre.

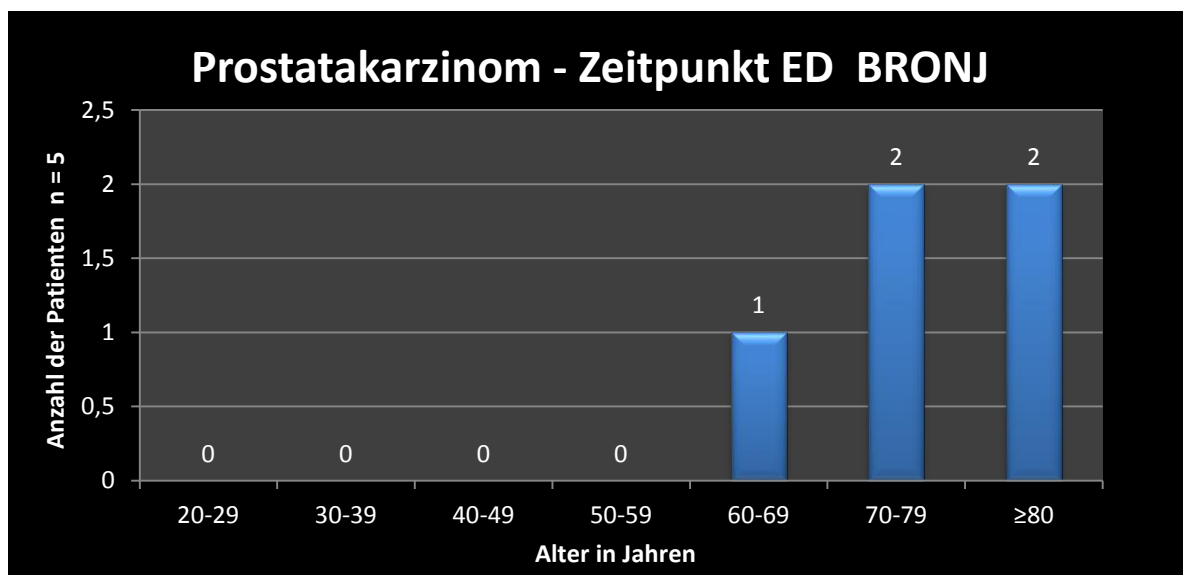


Abb. 15 Grunderkrankung: Prostatakarzinom, Alter bei Erstdiagnose BRONJ

Das Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der BRONJ bei Patienten mit Prostatakarzinom liegt zwischen 60 und  $\geq 80$  Jahren.



Das Alter der Prostatakarzinomerkrankten zum Zeitpunkt der Diagnose der BRONJ beträgt durchschnittlich 72,7 Jahre. Durchschnittlich 3,7 Jahre nach Erstdiagnose des Prostatakarzinoms tritt eine bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose in Erscheinung.

#### 3.3.4. Osteoporose

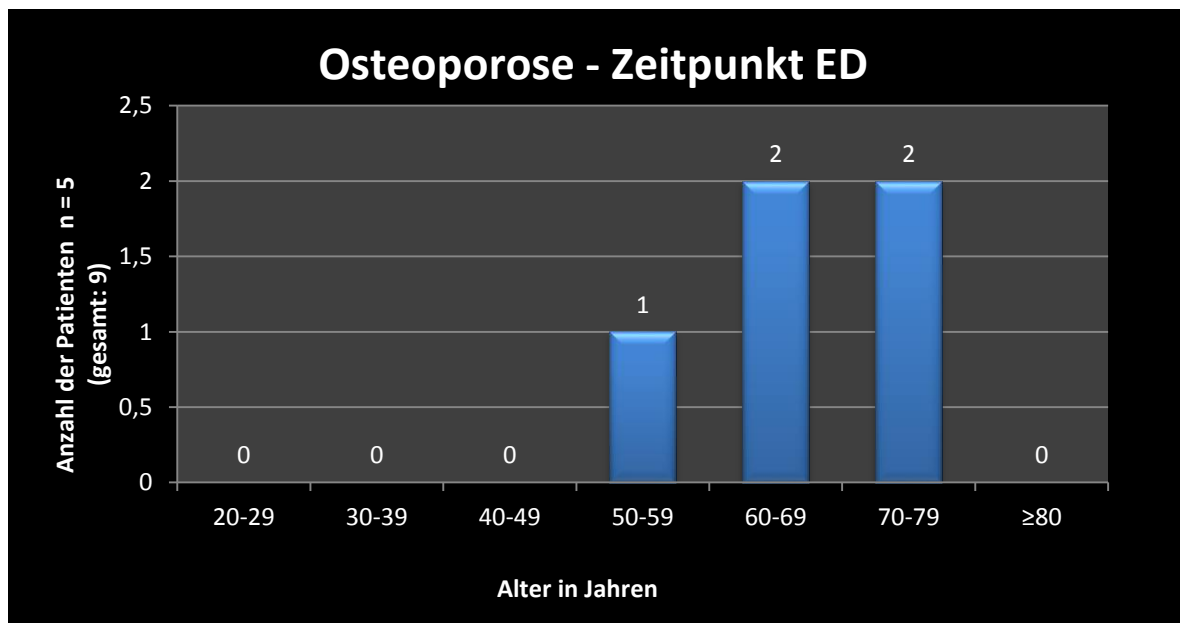


Abb.16 Grunderkrankung: Osteoporose, Alter bei Erstdiagnose Osteoporose

Auch in dieser Gruppe ist die Fallzahl gering. Der Zeitpunkt der Erstdiagnose der Osteoporose ist bei n=5 von gesamt n=9 Patienten bekannt und befindet sich zu 100% im Altersbereich von 50 bis 79 Jahren. Bei diesem Krankheitsbild beträgt der Altersdurchschnitt bei Erstdiagnose der Osteoporose 67,6 Jahre.

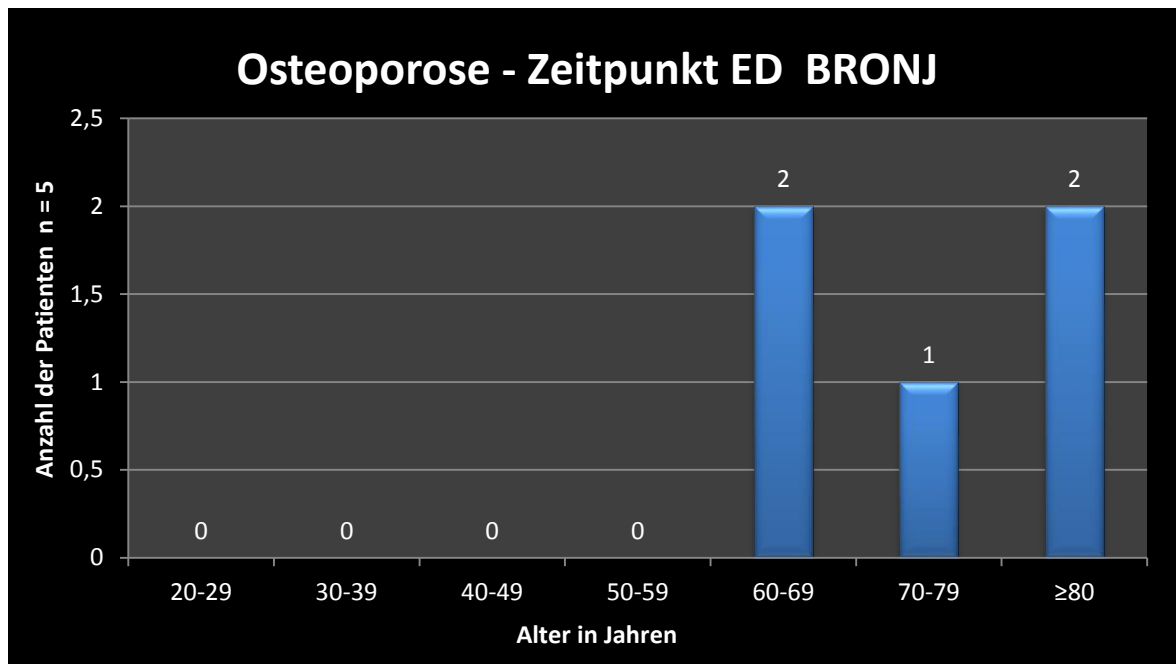


Abb. 17 Grunderkrankung Osteoporose: Alter bei Erstdiagnose BRONJ

Mehrheitlich befinden sich die Patienten mit Osteoporose bei Erstdiagnose einer BRONJ im Alter von 60 bis ≥80 Jahren. Durchschnittlich liegt das Alter dieser Gruppe bei 71,1 Jahren. Daraus ergibt sich ein Durchschnitt von 3,5 Jahren vom Zeitpunkt der Erstdiagnose der Osteoporose bis zum Auftreten einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose.

### 3.4. Verteilung der Grunderkrankungen

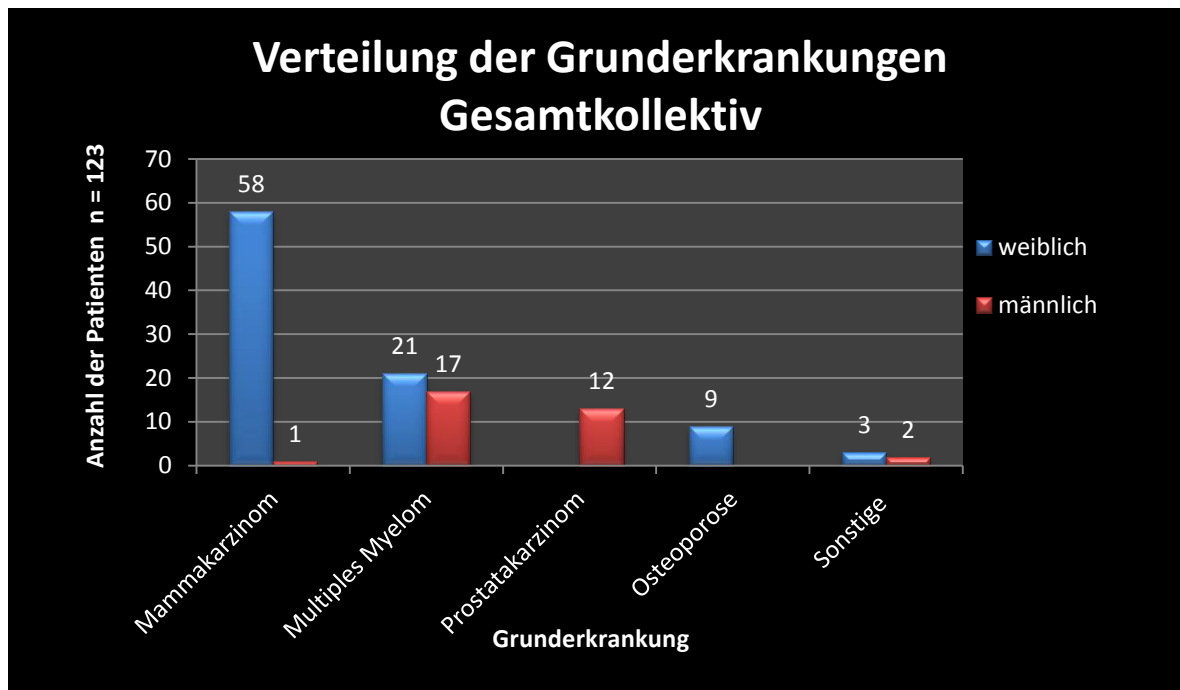
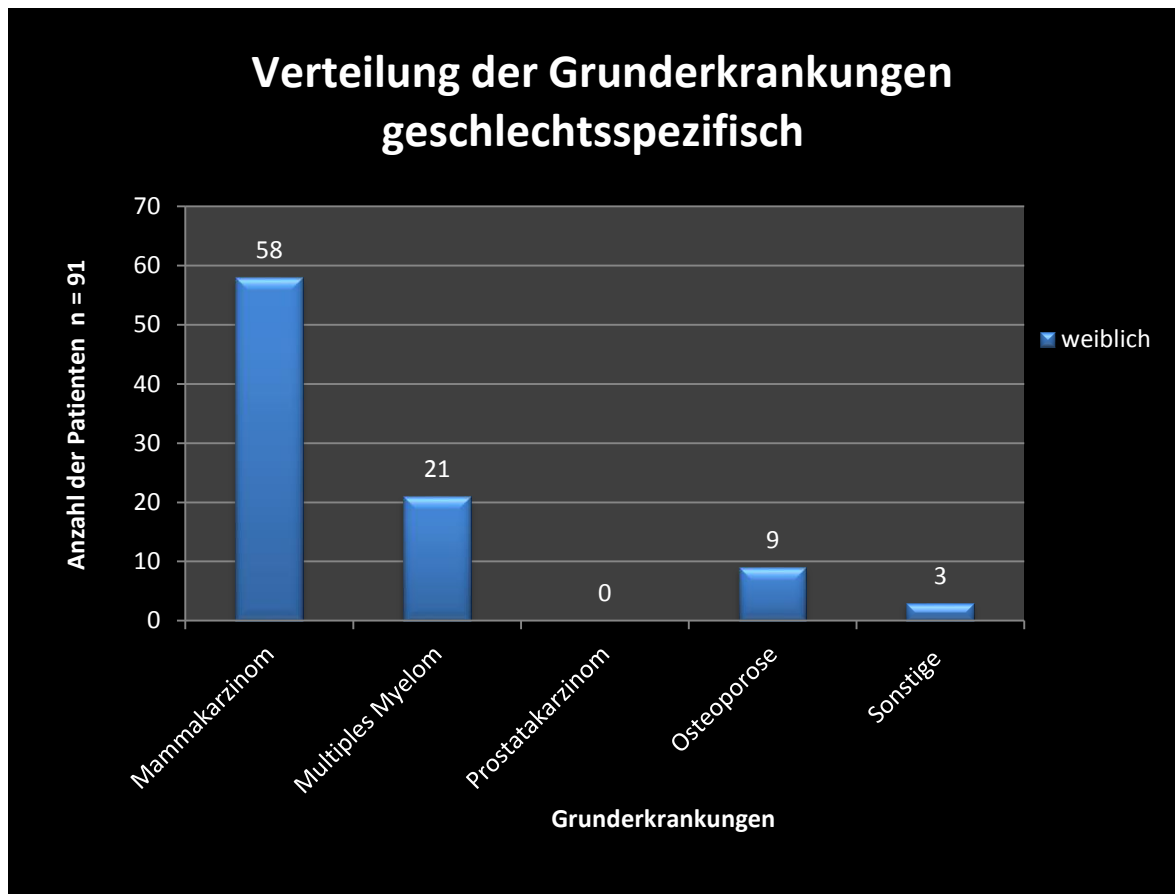


Abb.18 Verteilung der Grunderkrankungen bei Patienten mit BRONJ (Gesamtkollektiv)

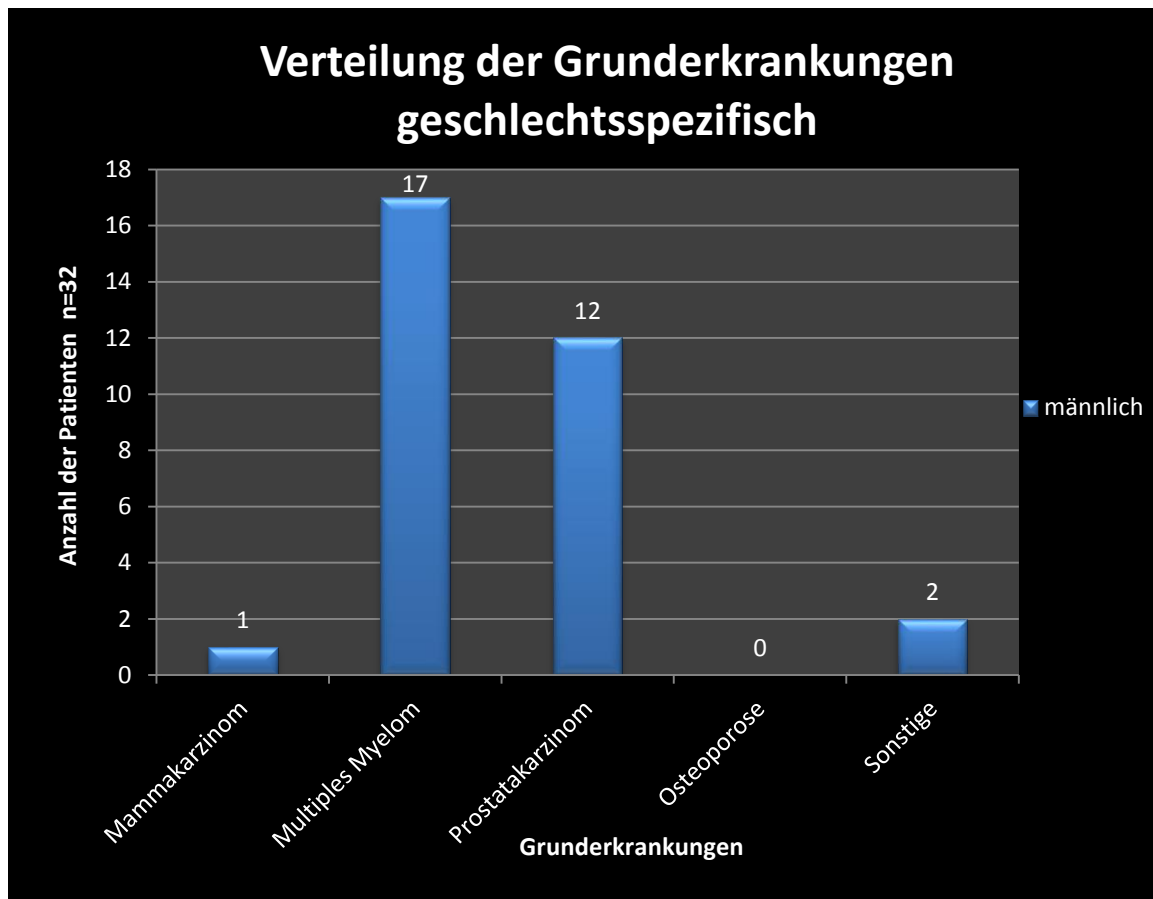
In der Analyse des Gesamtpatientenkollektivs der Patienten mit einer BRONJ ist das Mammakarzinom mit n=59 (48,0%) gefolgt vom Multiplen Myelom mit n=38 (30,9%) die häufigste Grunderkrankung, die zu einer Therapie mit Bisphosphonaten führte. Ein Prostatakarzinom (ausschließlich männliche Patienten) bzw. eine primäre Osteoporose (ausschließlich weibliche Patienten) lag jeweils bei n=12 (9,8%) bzw. n=9 (7,3%) Patienten mit einer Bisphosphonatmedikation vor. In jeweils einem Fall traten Erkrankungen wie die systemische Mastozytose und der Morbus Waldenström auf, aber auch andere Tumoren wie das Colonkarzinom, das Hypopharynxkarzinom und ein cancer of unknown primary (CUP) kamen im Patientenkollektiv vor und sind unter Sonstige mit n=5 (4,1%) zusammengefasst. Insgesamt lässt sich erkennen, dass in unserer Untersuchungsgruppe Bisphosphonate überwiegend aus onkologischer Indikation in n=112 Fällen (91,1%) verabreicht wurden. Die geschlechtsspezifische Verteilung der Grunderkrankungen in unserer Untersuchungsgruppe ist in den folgenden Abbildungen 19 und 20 dargestellt. Hierbei liegt der Fokus auf den Neoplasien.



*Abb.19 geschlechtsspezifische Verteilung der Grunderkrankungen bei Patienten mit BRONJ, weiblich*

Die geschlechtsspezifische Verteilung der Grunderkrankungen ergibt eine Aufteilung von weiblich:91/ männlich:32 Patienten. Die im Patientenkollektiv registrierten 91 weiblichen Patienten sind am häufigsten von einem Mammakarzinom mit n=58 (63,7%) betroffen, das Plasmozytom bzw. Multiple Myelom steht dabei mit n=21 (23,1%) an zweiter Stelle.

Eine Osteoporose als Grunderkrankung, die zur Bisphosphonateinnahme führte, wurde bei n=9 (9,9%) Frauen festgestellt. Unter sonstige Erkrankungen mit n=3 befanden sich das Colonkarzinom, der Morbus Waldenström und ein cancer of unknown primary (CUP).



*Abb.20 geschlechtsspezifische Verteilung der Grunderkrankungen bei Patienten mit BRONJ, männlich*

Von den im vorliegenden Patientenkollektiv registrierten 32 männlichen Patienten war das Plasmozytom mit  $n=17$  (53,1%) am häufigsten. Das Prostatakarzinom ist mit  $n=12$  (37,5%) vertreten.

Unter sonstige Erkrankungen befinden sich 2 Patienten, davon einer mit einer systemischen Mastozytose und ein Patient mit einem Hypopharynxkarzinom. An einem Mammakarzinom des Mannes erkrankte ein Patient.

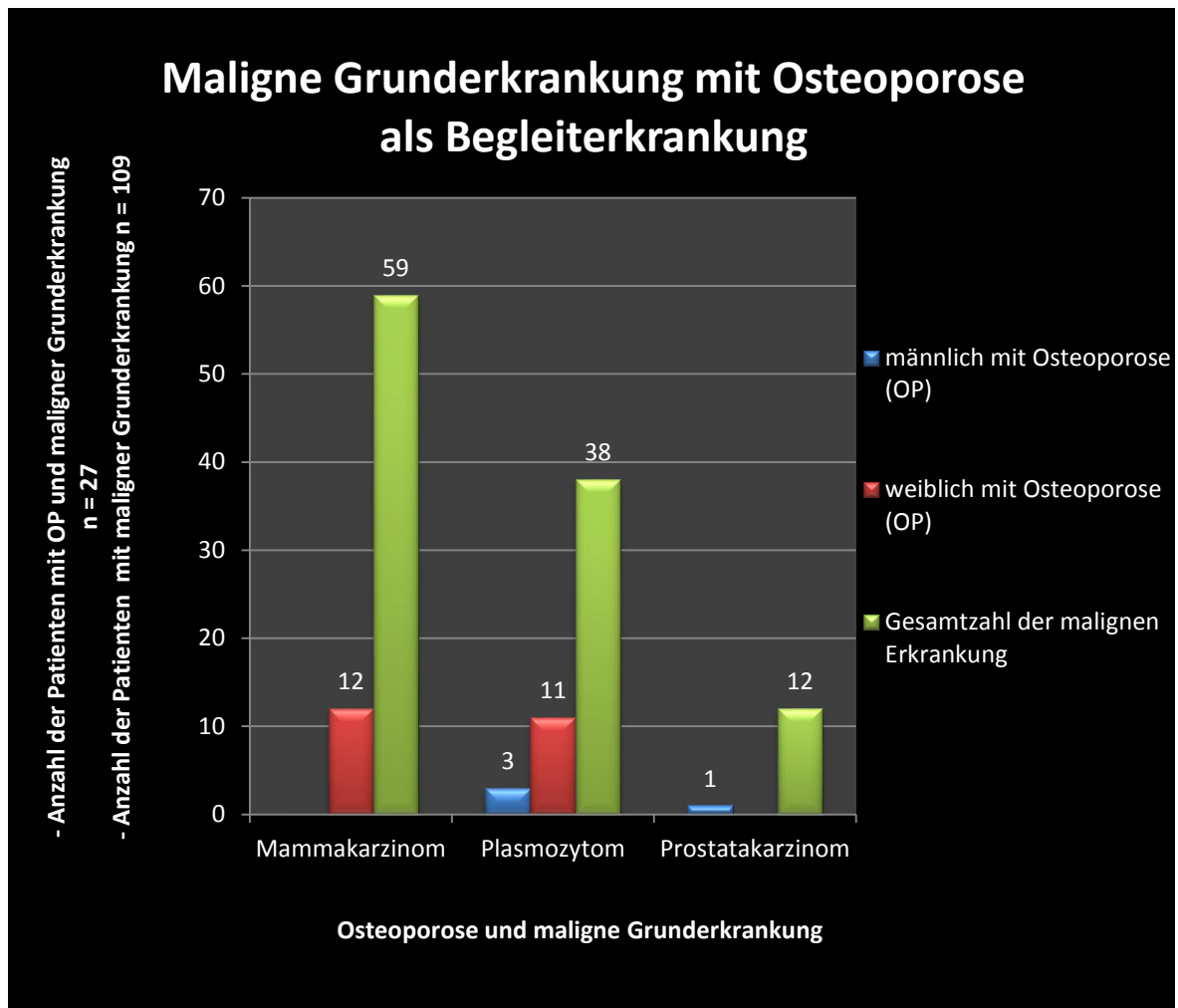


Abb.21 primäre maligne Grunderkrankung und Osteoporose als Begleiterkrankung bei Patienten mit BRONJ

Die Gesamtzahl der häufigsten malignen Grunderkrankungen unserer Untersuchung (Mamma-, Prostatakarzinom und Plasmozytom) beträgt  $n=109$ , wovon  $n=27$  (24,8%) zusätzlich bzw. begleitend an einer Osteoporose erkrankt sind.

Es handelt sich dabei ausschließlich um eine sekundäre Form der Osteoporose.

Bei Patienten mit einem Mammakarzinom sind  $n=12$  (20,3%) simultan an einer Osteoporose erkrankt, während es beim Plasmozytom  $n=3$  männliche und  $n=11$  weibliche Patienten (gesamt: 36,8%) und beim Prostatakarzinom  $n=1$  (8,3%) männlicher Patient sind.

### 3.5. Bisphosphonate und Applikationsart

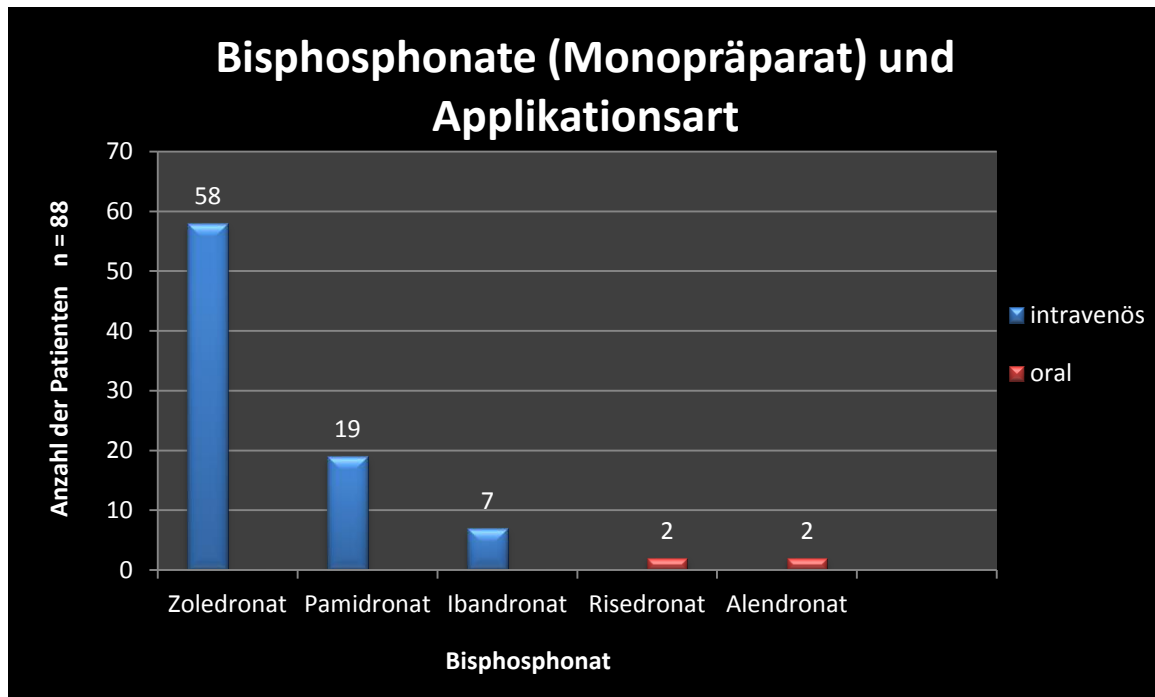


Abb.22 Therapie mit Bisphosphonaten als Monopräparat spezifiziert nach Applikationsart und Bisphosphonatpräparat

In der Patientengruppe mit der Verordnung eines Bisphosphonates (Monotherapie) wurden bei  $n=84$  (95,5%) von gesamt  $n=88$  Patienten Bisphosphonate intravenös und nur bei  $n=4$  (4,5%) oral appliziert.

Auffällig ist hierbei die Dominanz der Aminobisphosphonate, Zoledronat  $n=58$  (65,9%) und Pamidronat  $n=19$  (21,6%), die zusammen einen Anteil von  $n=77$  (87,5%) ausmachen und die Häufigkeit der entsprechenden Bisphosphonateinnahme dieser beiden Präparate in unserer Untersuchungsgruppe aber auch in Deutschland verdeutlichen. Bei den intravenös verabreichten Bisphosphonaten, Zoledronat, Pamidronat und Ibandronat, handelt es sich ausschließlich um Aminobisphosphonate.

Die BRONJ induzierenden oral verabreichten Bisphosphonate, Risedronat und Alendronat, sind ebenfalls stickstoffhaltige Bisphosphonate und wurden in nur  $n=4$  (4,6%) Fällen verordnet.

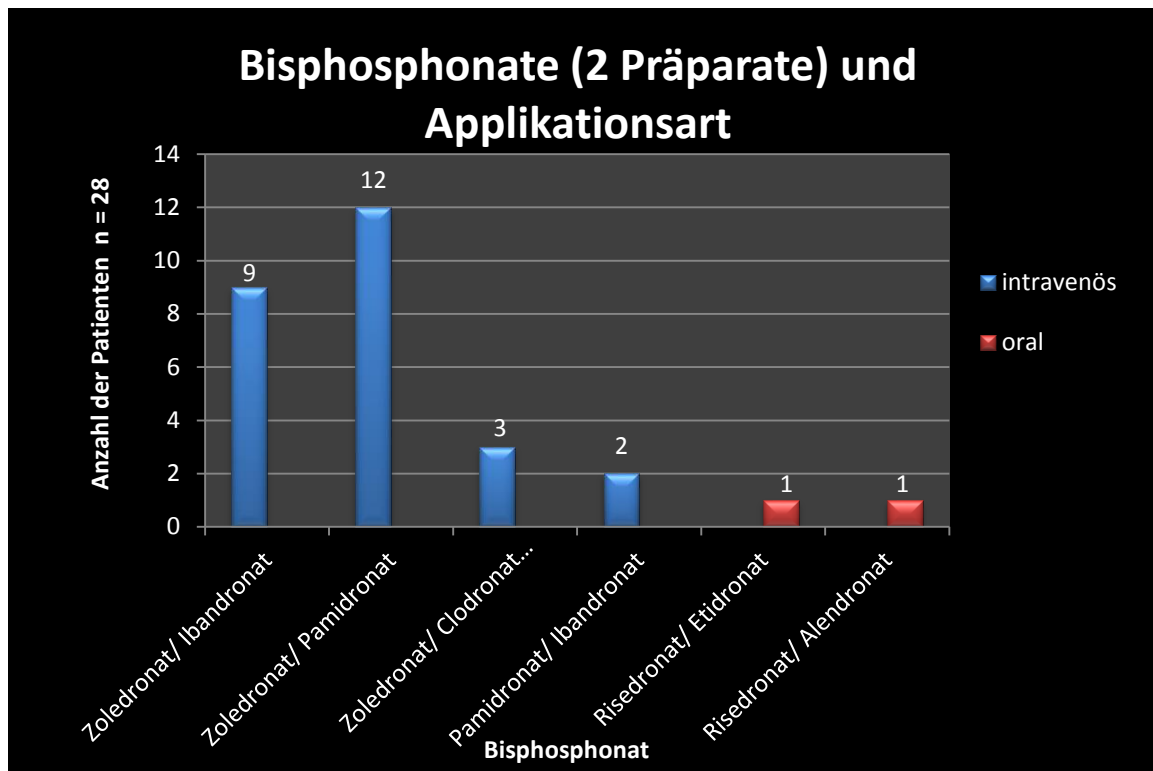


Abb.23 Therapie mit zwei Bisphosphonaten spezifiziert nach Applikationsart und Bisphosphonatpräparaten

In 28 Fällen nahmen die Patienten zwei Bisphosphonate ein, davon bekamen insgesamt 75% entweder die Kombination aus Zoledronat/ Ibandronat mit n=9 (32,1%) oder aus Zoledronat/ Pamidronat mit n=12 (42,9%) intravenös verabreicht. Die Anzahl der Patienten mit intravenöser Applikation beträgt insgesamt n=26 (92,9%). Bei den intravenös verabreichten Bisphosphonaten Zoledronat, Pamidronat und Ibandronat handelt es sich um Aminobisphosphonate. Die einzige Ausnahme bildet die Kombination aus Zoledronat/Clodronat, wobei das Clodronat oral verabreicht wurde und ein Nicht-Aminobisphosphonat darstellt. Die oralen Bisphosphonatkombinationen Risedronat/ Etidronat und Risedronat/ Alendronat in jeweils einem Fall (3,6%) haben sehr selten zur Entstehung einer BRONJ geführt. Wie auch in der Gruppe der Bisphosphonate als Monotherapie ist ebenso in der Gruppe mit 2 Bisphosphonaten eine Häufung des Bisphosphonates Zoledronat in Kombination mit anderen Bisphosphonaten in insgesamt n=24 (85,7%) Fällen zu verzeichnen. Die Präparatekombinationen Zoledronat/ Clodronat und Pamidronat/ Ibandronat traten mit n=5 (17,9%) Patienten deutlich seltener auf. Die Anzahl der Patienten, die 3 oder mehr Bisphosphonate erhalten haben, ist mit n=7 vergleichsweise gering.



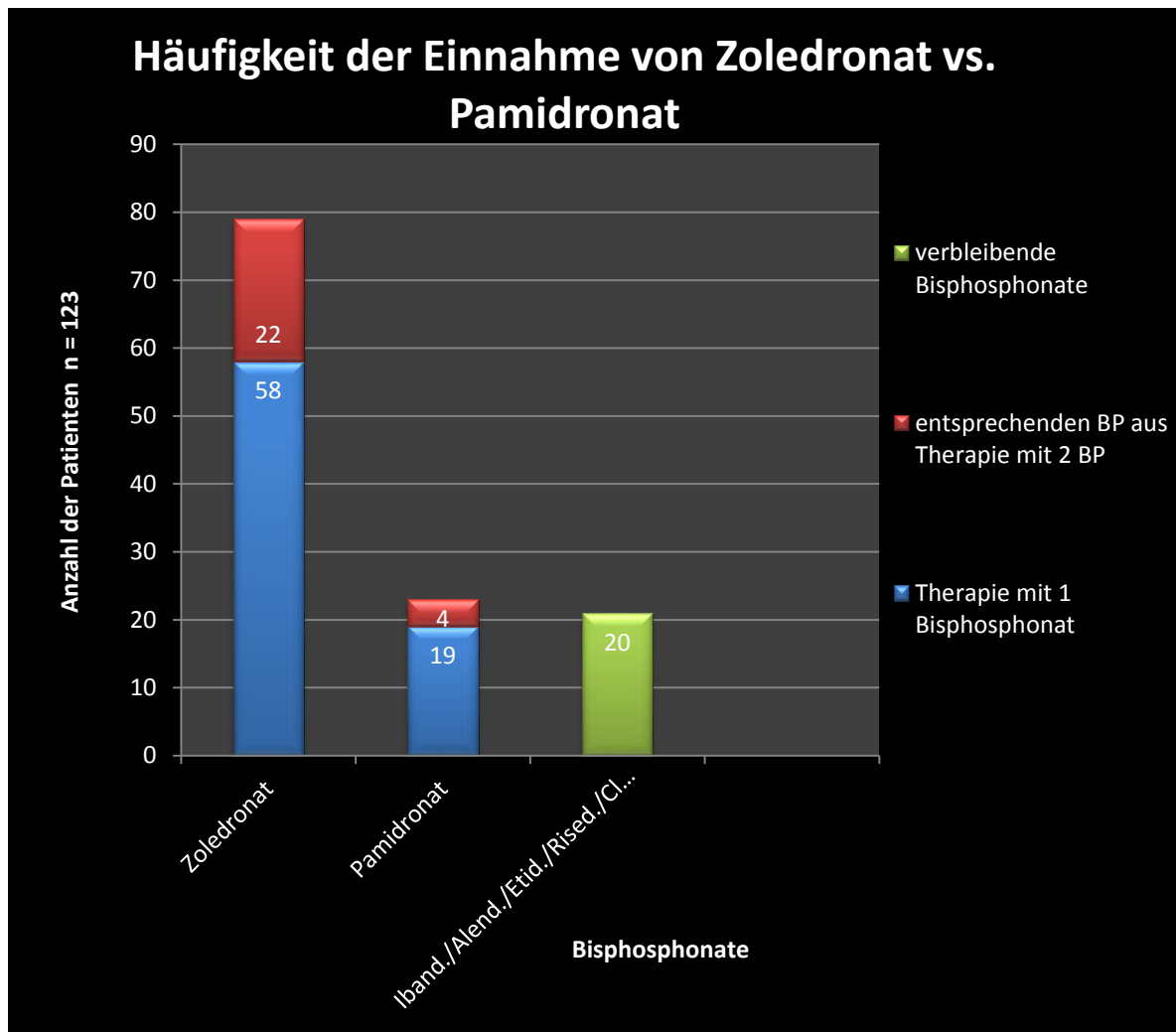


Abb.24 Übersicht zur Häufigkeit der Einnahme von Zoledronat & Pamidronat (1 Bisphosphonat, blauer Balken) und entsprechendes Präparat aus der Therapie mit 2 Bisphosphonaten (2 Bisphosphonate, roter Balken) im Vergleich zur Verordnung/ Applikation der verbleibenden Bisphosphonate (Gesamtkollektiv)

Das vorliegende Diagramm verdeutlicht die Einnahmehäufigkeit der beiden intravenös verabreichten Aminobisphosphonate (gesamt n=103) Zoledronat n=80 (65,0%) und Pamidronat n=23 (18,7%), im Vergleich zu allen anderen Bisphosphonaten n=20 (16,2%).

**Zoledronat:** aus Abb.23 wurden Zoledronat/ Ibandronat (n=9), Zoledronat/ Clodronat (n=3) und überwiegend Zoledronat/ Pamidronat (n=10) zur Zoledronatgruppe (n=22) hinzugerechnet, da die Medikationsdauer von Pamidronat, Ibandronat und Clodronat dieser Patienten von kurzer Dauer war und zudem die pharmakologische Potenz des Zoledronats überwiegt. Ein Präparatewechsel erfolgte meist erst aufgrund des Entstehens einer BRONJ nach Zoledronateinnahme.

*Pamidronat:* aus Abb.23 wurden Pamidronat/ Ibandronat (n=2) und aus Zoledronat/ Pamidronat (n=2) Pamidronat (n=4) hinzugerechnet. Das Auftreten der BRONJ nach längerer Pamidronateinnahme führte teilweise auch hier zu einem Präparatewechsel, d.h. eine entsprechende Umstellung der Medikation auf Zoledronat bzw. Ibandronat.

### 3.6. Bisphosphonattherapie und potentielle medikamentöse Risikofaktoren

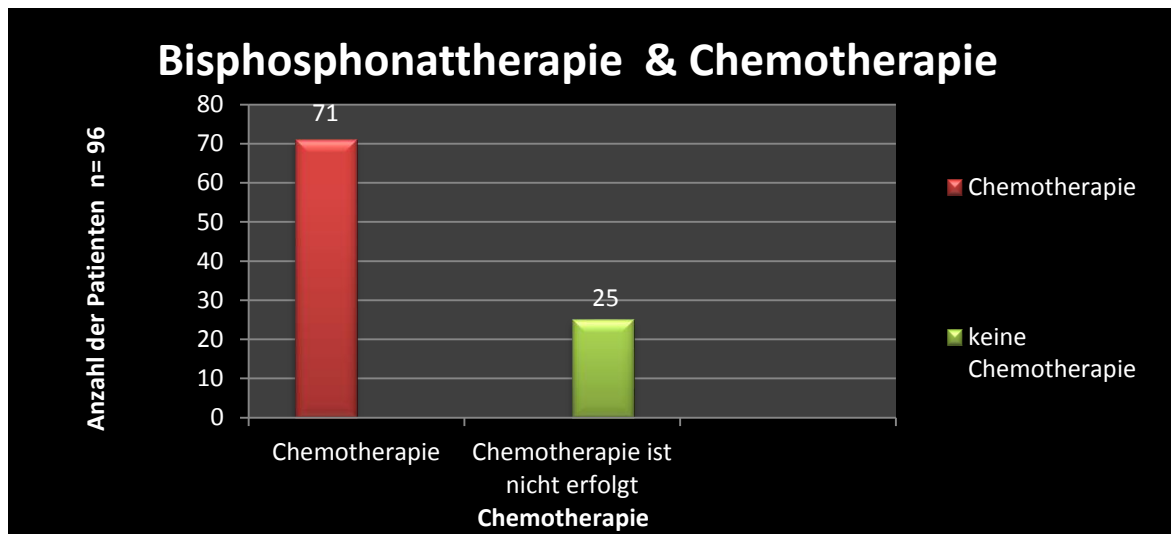


Abb.25 Chemotherapie als möglicher Kofaktor für eine BRONJ

Folgende Therapieschemata mit entsprechender prozentualer Verteilung der Patienten ergeben sich aus dem hier untersuchten Patientenkollektiv:

- CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluoruracil) : 12,7%
- ECF (Epirubicin, Cisplatin, Fluoruracil) : 2,8%
- EC (Epirubicin, Cyclophosphamid): 8,5%
- FEC (Fluoracil, Epirubicin, Cyclophosphamid): 7,0%
- FOLFIRI (Folinsäure, Fluorouracil, Irinotecan): 1,4%
- TAC (Docetaxel, Adriamycin, Cyclophosphamid): 4,2%
- TEC (Docetaxel, Epirubicin, Cyclophosphamid): 9,9%
- IEV (Ifosfamide, Epirubicin, Etoposide): 11,3%
- Melphalan/ Prednison: 42,2%

Eine Chemotherapie erhielten n=71 Patienten (74,0%), bei 25 Patienten wurde keine Chemotherapie durchgeführt. Von den 71 Patienten unserer Untersuchungsgruppe, die eine Chemotherapie erhalten haben, sind n=53 weiblich und n=18 männlich. Dies ergibt eine prozentuale Verteilung der Patienten mit BRONJ unter Chemotherapie von weiblich:74,6%/ männlich:25,4%.

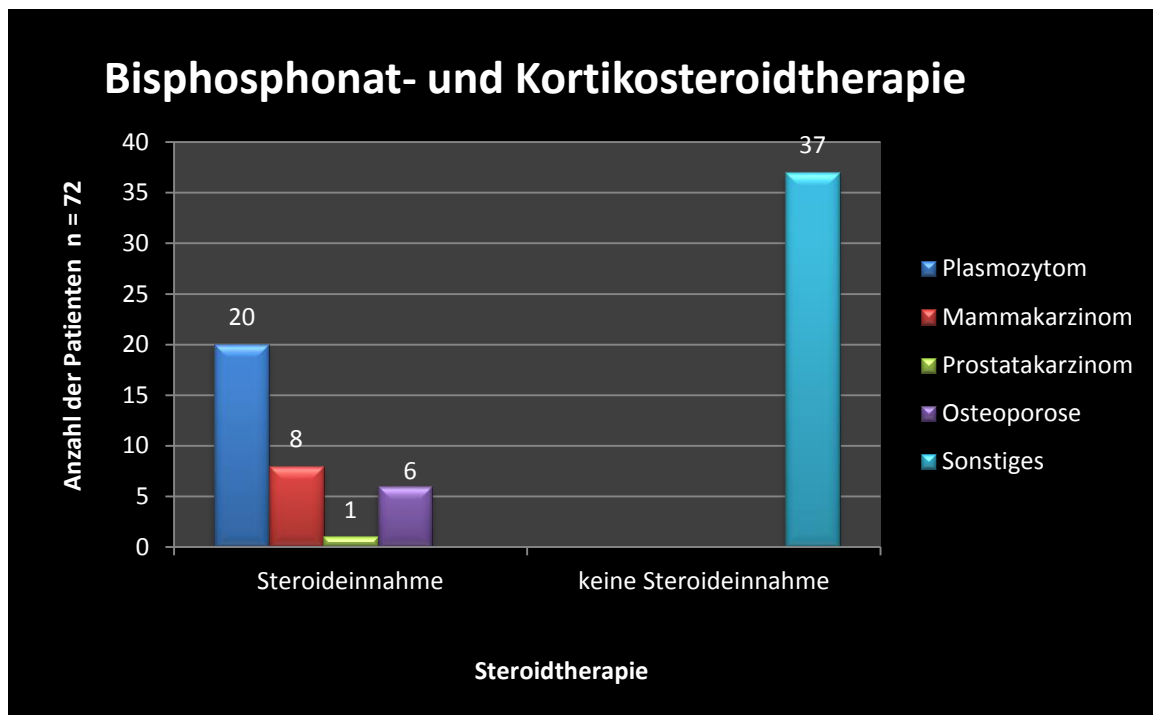


Abb.26 Kortikosteroidtherapie als möglicher Kofaktor für eine BRONJ

Kortikosteroide wurden insgesamt bei n=35 (48,6%) von 72 Patienten mit der Diagnose einer BRONJ verabreicht. Überwiegend waren von einer Steroideinnahme Patienten mit einem Plasmazytom als Grunderkrankung betroffen und erhielten in n=20 (57,1%) Fällen Kortikosteroide, während Patienten mit Mammakarzinom in n=8 (22,9%) und Patienten mit Osteoporose mit n=6 (17,1%) Patienten Kortikosteroide verabreicht bekamen.

In Bezug auf die jeweilige Grunderkrankung ergibt sich eine prozentuale Verteilung der Patienten, die eine Kortikosteroidtherapie erhielten:

- Plasmazytom (Gesamtzahl n=38): 52,6% n=20
- Mammakarzinom (Gesamtzahl n=59): 13,6% n=8
- Prostatakarzinom (Gesamtzahl n=12): 8,3% n=1
- Osteoporose (Gesamtzahl n=9): 66,7% n=6

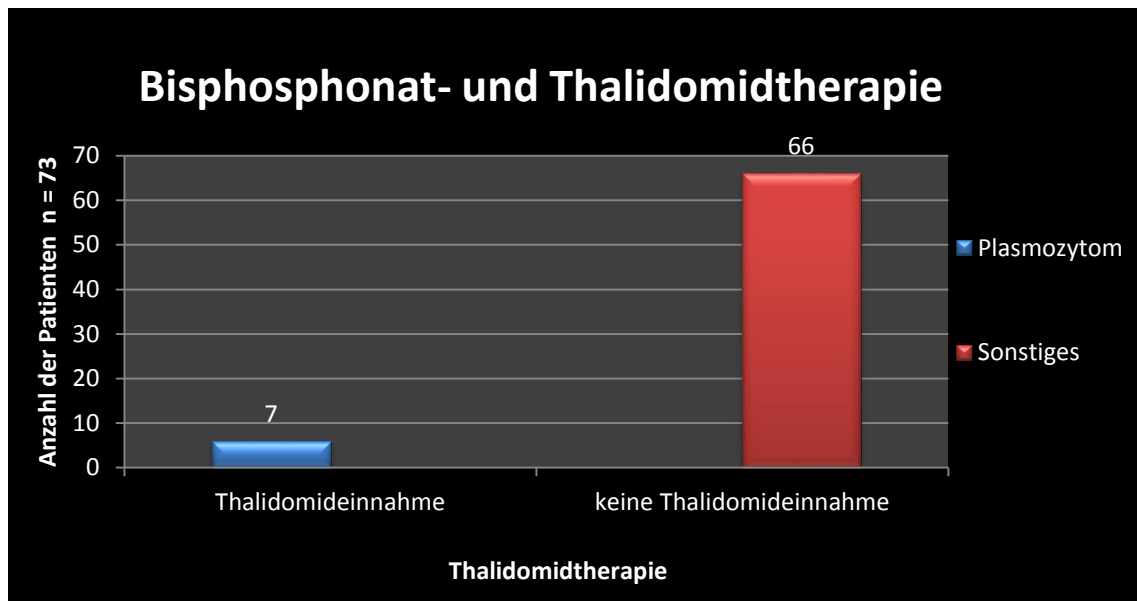


Abb.27 Thalidomidtherapie als möglicher Kofaktor für eine BRONJ

Im untersuchten Patientenkollektiv erfolgte eine Einnahme von Thalidomid ausschließlich im Rahmen der Therapie des Multiplen Myeloms.

Eine Thalidomideinnahme war lediglich bei n=7 von insgesamt 38 Patienten mit Plasmozytom zu verzeichnen. Dies bedeutet eine prozentuale Verteilung der Plasmozytompatienten mit einer Thalidomideinnahme von 18,4%.

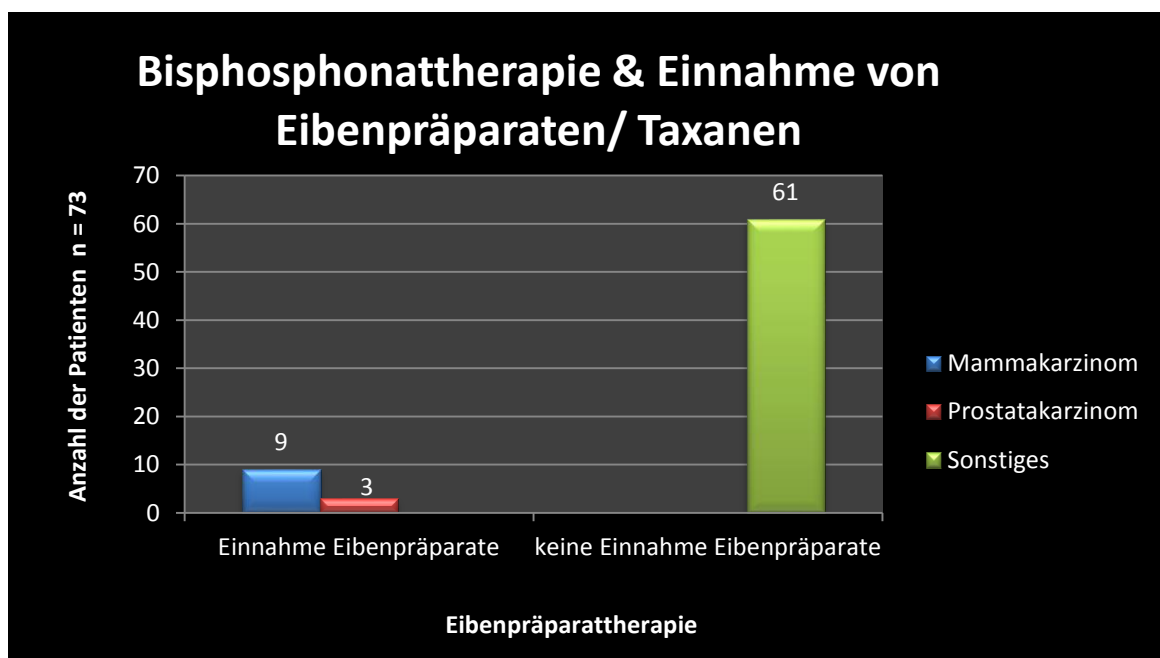


Abb.28 Eibenpräparattherapie als möglicher Kofaktor für eine BRONJ

Taxane sind Zytostatika, die das Zellwachstum bzw. die Zellteilung hemmen. Chemisch gesehen gehören Taxane zu den Diterpenoiden (Diterpene) und finden Anwendung im onkologischen Bereich.

Im vorliegenden Patientenpool kommen Taxane ausschließlich in der Therapie des Mamma- bzw. Prostatakarzinoms zur Anwendung. Bei den Taxanpräparaten handelt es sich um Paclitaxel oder Docetaxel.

Eibenpräparate wurden bei n=12 (weiblich:9/ männlich:3) Patienten mit Mamma- bzw. Prostatakarzinom eingenommen. Bezogen auf die Gesamtzahl der Mamma- und Prostatakarzinomerkrankten unserer Untersuchungsgruppe (n=71) ist die Zahl der Patienten n=12 (16,9%) mit erfolgter Taxantherapie gering. Die Anzahl der Patienten, die keine Taxane erhielten, beträgt n=61.

### 3.6. Lokalisation der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose des Kiefers

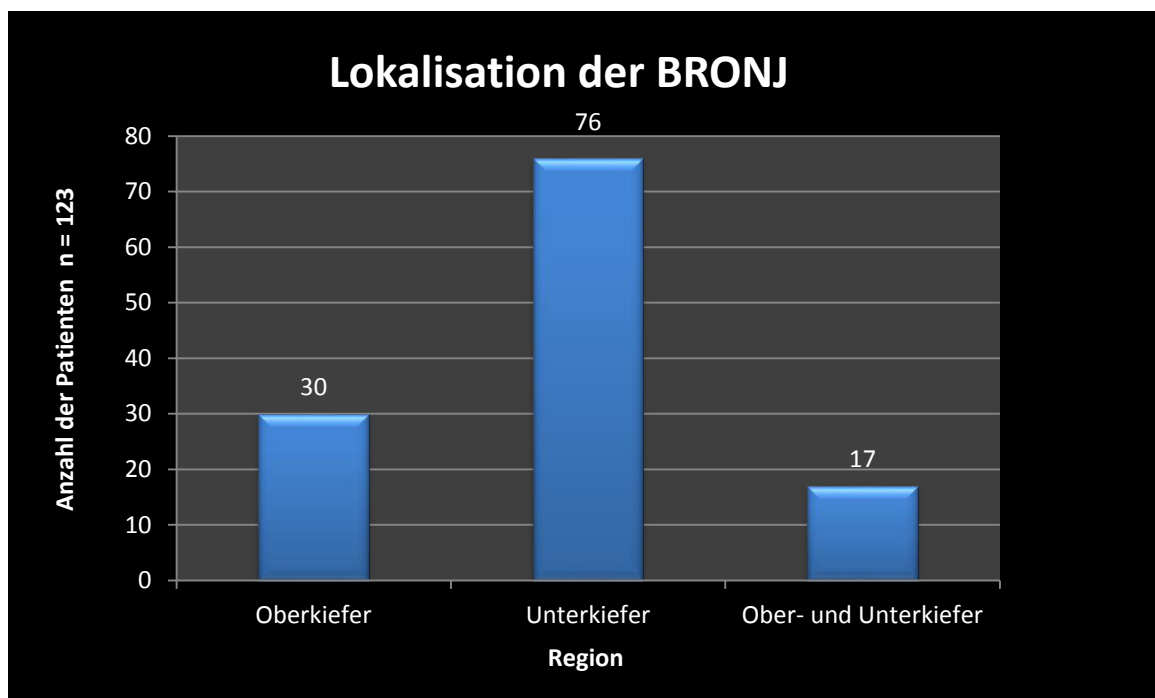


Abb.29 Verteilung der BRONJ nach Lokalisation (Gesamtkollektiv)

Das Auftreten einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose ist im Oberkiefer, im Unterkiefer oder aber auch in beiden Kiefern simultan möglich. Die Manifestation der BRONJ zeigt sich in bezahnten aber auch in unbezahnten Arealen des Kiefers.

Im vorliegenden Patientenkollektiv ist eine Häufung der BRONJ im Unterkiefer auffällig mit  $n=76$  (61,8%). Währenddessen ein solitäres Auftreten einer Osteonekrose im Oberkiefer in unserer Untersuchungsgruppe lediglich bei  $n=30$  (24,4%) Patienten zu beobachten ist. Ein simultanes Auftreten der BRONJ sowohl im Oberkiefer als auch im Unterkiefer ist bei  $n=17$  Patienten (13,8%) zu verzeichnen.

## **4. Diskussion**

### **4.1. Auswertung der Grundlagen**

#### **4.1.1. Grunderkrankungen**

Im untersuchten Patientenkollektiv wiesen 91,1% der Patienten eine maligne Grunderkrankung (Mammakarzinom, Prostatakarzinom, Plasmozytom) mit Skelett-beteiligung auf. Die erhobenen Daten korrelieren gut mit einer europäischen Multicenterstudie, wobei 90,5% von einer malignen Grunderkrankung betroffen waren (Otto et al., 2011). Eine etwas andere prozentuale Verteilung wird vom Deutschen Zentralregister für Kiefernekrosen in der Charité – Campus Benjamin Franklin, in 97,6% der Fälle eine maligne Grunderkrankung als Grund für die Bisphosphonateinnahme, angegeben (Felsenberg et al., 2006).

Zudem wurden sowohl in unserer Studie als auch in den beiden o.g. Studien fast ausschließlich Aminobisphosphonate mit der Entstehung der BRONJ assoziiert. Auch hier wurden häufig verschiedene Bisphosphonate kombiniert, das heißt sequentiell verabreicht.

In Bezug auf die malignen Grunderkrankungen (n=112) dominiert in unserer Studie das Mammakarzinom mit 52,7%, gefolgt vom Plasmozytom mit 33,9% des untersuchten Kollektivs. Patienten mit Prostatakarzinom kommen dabei in 10,7% der Fälle vor. Vergleicht man Literaturangaben von Abu-Id et al. (Mammakarzinom 41,0%, Plasmozytom 38,5%, Prostatakarzinom 10,3%) und Otto et al. (Mammakarzinom 34%, Plasmozytom 33%, Prostatakarzinom 13% mit den vom Zentralregister angegebenen Daten zur detaillierten Auflistung der Grunderkrankungen (Mammakarzinom 44%, Plasmozytom 33%, Prostatakarzinom 15%), entsprechen diese Angaben nahezu derer unserer Analyse (Abu-Id et al., 2008; Otto et al., 2011; Felsenberg et al., 2006).

#### **4.1.2. Bisphosphonate**

Die 123 Patienten im untersuchten Kollektiv mit der gesicherten Diagnose einer BRONJ erhielten fast ausschließlich eine Applikationen von Amino-bisphosphonaten, wobei in n=117 Fällen (95,1%) eine intravenöse Applikation

erfolgte. Die intravenöse Verabreichung wurde überwiegend in vierwöchentlichen Abständen als Infusion oder Kurzinfusion verabreicht. Dabei erhielten die meisten Patienten eine Dosierung von 4 mg Zoledronat und 60 bis 90 mg Pamidronat. Daher könnte man schlussfolgern, dass Patienten mit Pamidronat- und Zoledronateinnahme schneller und häufiger eine BRONJ entwickeln als z.B. unter Ibandronat (Then et al., 2012). Die Vermutung liegt nah, dass neben dem Bisphosphonat selbst das Risiko eine BRONJ zu entwickeln auch die Bisphosphonatdosis und die Applikationsform sowie der Zeitraum der Bisphosphonatgabe mit der Entstehung der BRONJ verknüpft ist (Woo et al., 2006; Bamias et al., 2005; Dimopoulos et al., 2006). Oral verabreichte Bisphosphonate zeigen ein deutlich reduziertes Risiko für die Entstehung einer BRONJ möglicherweise bedingt durch die pharmakologisch wesentlich geringere Wirksamkeit (Abu-Id et al., 2008; Ruggiero et al., 2009). Abgesehen von der hohen pharmakologischen Potenz von Zoledronat und Pamidronat könnte auch der antiangiogenetische Effekt v.a. dieser beiden Bisphosphonate zusätzlich die Entstehung der BRONJ begünstigen.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die Effektivität und das klinische Verhalten der jeweiligen Bisphosphonate auf deren unterschiedlicher biochemischer Wirkungsweise beruht (Russell et al., 2008).

**Zoledronat** (Zometa®), in Mono- oder sequentieller Therapie, ist mit 65,0% das Bisphosphonat in unserem Patientenkollektiv, welches am häufigsten eine BRONJ verursacht hat. Dementsprechend besitzt Zoledronat von den Bisphosphonaten unserer Untersuchungsgruppe das höchste Risiko für das Auftreten einer BRONJ. Unabhängig davon zeigt Zoledronat die höchste relative Wirkpotenz (Hoefert et al., 2004). Literaturangaben bestätigen dieses Resultat (Ruggiero et al., 2009). Zudem zeigen auch andere Studien eine erhöhte Inzidenz der BRONJ bei Zoledronatapplikation im Vergleich zur Pamidronatgabe (Corso et al., 2007; Then et al., 2012).

**Pamidronat** ist mit 18,7% das Bisphosphonatpräparat, welches in unserem Patientenkollektiv am zweithäufigsten verantwortlich für die Entstehung der BRONJ ist. Hierbei deckt sich unsere Datenanalyse mit den Werten des Zentralregisters der Charité. Dort finden sich Angaben für Zoledronat mit 69,4% und für Pamidronat mit 24,9% (Felsenberg et al., 2006).



Der große Anteil an Kiefernekrosen bedingt durch die Zoledronat- und Pamidronateinnahme ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass die beiden Bisphosphonate sehr häufig in der Therapie der erwähnten malignen Grunderkrankungen eingesetzt werden und entsprechend oft verordnet werden (Abu-Id et al., 2008; Hoff et al., 2008; Corso et al., 2007). Trotz der Nebenwirkung der Bisphosphonate, insbesondere der Aminobisphosphonate Zoledronat und Pamidronat, zeigen diese Präparate, allem voran Zoledronat, die höchste Überlebensrate der Patienten mit maligner Grunderkrankung sowie eine Reduzierung skelettaler Komplikationen (Morgan et al., 2012; Corso et al., 2007). Das Risiko unter Ibandronat eine bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Kiefers zu entwickeln, wird als gering eingeschätzt (Then et al., 2012). Die Studie von Then et al. zeigt, dass kein Patient mit Plasmozytom unter Ibandronat allein eine BRONJ entwickelt hat.

Der Unterschied in der relativen Wirkpotenz (Hemmung der Knochenresorption) der Bisphosphonate spielt sicherlich eine Rolle (Zoledronat: 100000; Ibandronat: 10000 und Pamidronat: 100), kann aber nicht allein für ein gehäuftes Auftreten der BRONJ verantwortlich sein, denn Pamidronat ist wesentlich weniger pharmakologisch potent als Ibandronat (Hoefert et al., 2004). Möglicherweise differieren der Einfluss und die Wirkung der jeweiligen Bisphosphonate bei unterschiedlichen pH-Werten (Otto et al., 2011). Bisphosphonate zeigen Unterschiede in ihrer Dissoziationskonstanten, saure Milieus (Entzündungen verursachen saure Milieus!) steigern die Aktivität v.a. der Aminobisphosphonate (Russell et al., 2008; Then et al., 2012; Otto et al., 2011).

#### **4.1.3. Potentielle medikamentenöse Risiko- und Kofaktoren**

Als potentieller Risikofaktor für die Entwicklung einer BRONJ werden die in den Zellteilungsmechanismus eingreifenden **Chemotherapeutika** in Betracht gezogen, diese sind Gegenstand aktueller Diskussionen. Zytostatika erhielten im Patientenpool ausschließlich Patienten mit malignen Grunderkrankungen. Das Therapieschema gestaltet sich ganz unterschiedlich und beinhaltet im vorliegenden Kollektiv die Kombination aus mehreren Medikamenten, die im Ergebnisteil (Seite 45) aufgezeigt sind.

Unter den potentiellen Risikofaktoren, die Einfluss auf die Entstehung einer BRONJ haben könnten, ist die Chemotherapie quantitativ der auffälligste Kofaktor. 74,0% (n=71) der Patienten erhielten eine Chemotherapie über einen längeren Behandlungszeitraum. Übereinstimmungen finden sich hierbei in der Literatur (Abu-Id et al., 2008).

Insbesondere bei Plasmozytompatienten scheint nicht nur das Risiko der Entstehung einer BRONJ erhöht zu sein, sondern gerade auch unter Hochdosischemotherapie eine besondere Ausprägung zu haben (Then et al., 2012; Hoff et al., 2011). Von den 71 Patienten unserer Untersuchungsgruppe mit Chemotherapie waren 74,6% weiblich und 25,4% männlich, deren Grunderkrankungen das Prostata- und Mammakarzinom sowie das multiple Myelom umfassten.

Aufgrund des höheren Frauenanteils in unserer Untersuchungsgruppe, bedingt durch das Überwiegen des Mammakarzinoms als maligne Grunderkrankung, wurden dementsprechend mehr Chemotherapien bei weiblichen Patienten durchgeführt. In der Konsequenz erkrankten im untersuchten Patientenpool mehr Frauen an einer BRONJ. Chemotherapeutika beeinflussen nicht nur den Zellteilungszyklus maligner Zellen, sondern haben auch Auswirkungen auf andere Zellen des Körpers mit hoher Zellteilungsrate wie die des blutbildenden Systems und des Knochenstoffwechsels. Ein geschwächtes Immunsystem ist die Folge und oftmals assoziiert mit einer reduzierten Infektabwehr. Durch die Immunsuppression im Rahmen der Chemotherapie kann es zusätzlich zu akuten Exazerbationen von chronisch entzündlichen Prozessen im Kieferbereich kommen (Otto et al., 2011).

Patienten mit einer direkten **Radiatio** der Kiefer (=Ausschlusskriterium in unserer Studie ebenso in der Definition der BRONJ) fanden keinen Eingang in vorliegende Studie, da die Abgrenzung von einer Osteoradionekrose zu einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose des Kiefers sich teilweise schwierig gestalten kann (Grötz et al., 2007).

Ein weiterer vermuteter Risikofaktor für die Entstehung einer BRONJ ist eine **Kortikosteroidtherapie** (Marx et al., 2005; Hoff et al., 2011). Im untersuchten Kollektiv befanden sich Patienten mit einer Dexamethason-, Prednison- und

Prednisolonmedikation im Rahmen der Chemotherapie. Dexamethason, Prednison und Prednisolon sind synthetisch hergestellte Steroidhormone aus der Klasse der Glukokortikoide, die in der Therapie vieler Erkrankungen zur Anwendung kommen. Studienrelevant war hierbei der Einsatz der Kortikosteroide in der Therapie multipler maligner Grunderkrankungen (Abu-Id et al., 2008). Kortikosteroide zeigen eine immunsuppressive, antiphlogistische, antiemetische und antiallergische Wirkung (Aragon-Ching et al., 2009). Die daraus resultierenden Nebenwirkungen können ebenso wie bei der Anwendung von Zytostatika eine verzögerte und gestörte Wundheilung aufgrund einer veränderten Mikrozirkulation sein (Lenz et al., 2005). Um die generellen Nebenwirkungen der Steroide zu lindern, wurden auch diese als Intervall-Therapie appliziert, d.h. in Abständen von ca. 4 Wochen (Beckmann, 2011). Die Kortikosteroidgabe erfolgte bei keinem der untersuchten Patienten in Form einer Monotherapie sondern immer in einer Kombinationstherapie.

In der Therapie der malignen Grunderkrankungen unserer Untersuchungsgruppe ist das Plasmozytom auffällig, hierbei erhielten 52,6% der von uns untersuchten Plasmozytompatienten eine Kortikosteroidtherapie. Die Fallzahl beim Prostata- und Mammakarzinom ist äußerst gering.

Eine glukokortikoid-induzierte Osteoporose tritt oft als Folge der Kortikoideinnahme im Rahmen der Tumorthherapie auf. Ebenso findet man eine Häufung im vorliegenden Patientenkollektiv. Diese Form der Osteoporose ist eine der häufigsten Formen der sekundären Osteoporose und nicht selten mit einer hohen Frakturrate assoziiert (Civitelli et al., 2008). Insbesondere beim Plasmozytom sei auf die wichtige therapeutische immunsuppressive Wirkung der Kortikoide verwiesen (Aragon-Ching et al., 2009; Mutschler, 1991).

Insgesamt existiert eine Komedikation mit Kortikosteroiden bei ungefähr der Hälfte der Patienten mit n=35 (48,6%). Abgesehen vom Plasmozytom, wobei n=20 Patienten (52,6%) von 38 Plasmozytompatienten Kortikosteroide erhielten, zeigt keine der anderen genannten Grunderkrankungen eine auffällige Häufung einer Kortikosteroideinnahme. Die Auswirkung des Einflusses der Steroide v.a. in der Therapie des Plasmozytoms lässt sich nur schwer beurteilen. Die Bedeutung der Kortikoidtherapie im Zusammenhang mit der Grunderkrankung des Plasmozytoms ist deshalb sicher nicht zu unterschätzen und könnte aufgrund der Fallzahl (52,6%) als ein möglicher Risikofaktor für die Ausbildung einer BRONJ gesehen

werden. Ebenso bestätigt die Untersuchung von Pozzi et al. eine häufigere Kortikosteroidmedikation bei Plasmozytompatienten (Pozzi et al., 2007).

Nichtsdestotrotz erscheint bzgl. der anderen erwähnten malignen Erkrankungen der Einfluss von Kortikoiden als grundsätzlicher Kofaktor für die Entstehung einer BRONJ relativ gering (Hoff et al., 2006; Dodson et al., 2008).

Darüber hinaus wird **Thalidomid** in der Risikoanalyse des Auftretens einer BRONJ als ein möglicher Kofaktor in Betracht gezogen (Zervas et al., 2006).

Bekannt wurde Thalidomid als Schlaf- und Beruhigungsmittel unter den Markennamen Contergan® und Softenon®, die in 1950er bzw. 1960er-Jahren zu zahlreichen schweren teratogenen Schädigungen (Contergan-Skandal) führten (Thomann, 2007). Thalidomid und auch dessen Derivat, Lenalidomid, werden erfolgreich in der Therapie des Plasmozytoms (v.a. bei Rezidiven und bei refraktären Erkrankungen) eingesetzt (Dimopoulos et al., 2013; Calabrese et al., 2000; Beckmann, 2011). Strukturell ist Lenalidomid dem Thalidomid ähnlich. Die biologische Aktivität des Lenalidomid ist jedoch deutlich stärker (Dimopoulos et al., 2007). Thalidomid bzw. Lenalidomid wird meist in Kombination mit Melphalan und Dexamethason in der Therapie des Multiplen Myeloms eingesetzt (Dimopoulos et al., 2007). Dexamethason verbessert synergistisch den Antitumoreffekt des Lenalidomid (Dimopoulos et al., 2013).

Neben dem sedierenden Einfluss zeigt Thalidomid eine antiinflammatorische, antineoplastische und eine antiangiogenetische Wirksamkeit bei verschiedenen Haut- oder Autoimmunerkrankungen (Calabrese et al., 2000).

In unserem Patientenkollektiv ist Thalidomid bzw. Lenalidomid ausschließlich für die Therapie des Plasmozytoms relevant. Aufgrund dessen war im untersuchten Kollektiv eine geringe Thalidomideinnahme in n=7 von 38 (18,4%) Plasmozytompatienten zu verzeichnen und hat bei allen anderen häufig auftretenden Tumoren des Patientenkollektivs keine therapeutische Relevanz.

Ob ein nachhaltiges Risiko für die Ausbildung einer BRONJ besteht, ist fraglich. Der mögliche Einfluss einer Thalidomidtherapie als Risikofaktor für die Entstehung einer BRONJ ist hierbei nicht bewiesen bzw. dessen Einfluss allein als eher gering einzuschätzen (Hoff et al., 2006; Dodson et al., 2008).

Lediglich in der Kombinationstherapie mit einem hochdosierten Bisphosphonat über einen längeren Zeitraum zeigt Thalidomid ein höheres Risiko für die

Entstehung einer BRONJ (Zervas et al., 2006). Auch Then et al. zeigt in seiner Untersuchung keine auffällige Häufung einer Thalidomideinnahme bei Patienten mit einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Kiefer (Then et al., 2012).

**Taxane** (z.B. Paclitaxel oder Docetaxel) sind Chemotherapeutika, die ebenso in den Mitosemechanismus eingreifen und somit die Zellteilung hemmen. Allgemein zeigen Taxane eine hohe Effizienz und eine gute Verträglichkeit (Leinmüller, 2001).

Der Anwendungsbereich konzentriert sich auf die Therapie metastasierender maligner Tumoren insbesondere des Mamma- und Ovarialkarzinoms sowie des Prostata- und Bronchialkarzinoms (Lipp et al., 2005). Gerade in der Therapie des Mammakarzinoms zählen Taxane zu den wirksamsten Chemotherapeutika und werden in der Regel in Kombination mit Anthrazyklinen oder platinhaltigen Medikamenten verabreicht (Deutsche Krebsgesellschaft, 2008).

Taxane wurden in unserer Untersuchungsgruppe in 25% (n=3 von 12) der Fälle bei der Therapie des Prostatakarzinoms und in 15,3% (n=9 von 59) der Fälle bei der Therapie Mammakarzinoms eingesetzt. Allerdings ist die Häufigkeit im vorliegenden Patientenkollektiv gering.

Ob eine Komedikation mit Taxanen tatsächlich einen zusätzlichen Risikofaktor für die Entstehung einer BRONJ darstellt, kann anhand der vorliegenden Daten nicht definitiv beurteilt werden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die o.g. Komedikationen einen möglichen Einfluss auf die Entwicklung einer BRONJ haben können, u.U. auch Wirkungsverstärkungen möglich sind, wobei sich diese nur schwer quantifizieren lassen.

Das Zusammenspiel multipler Risikofaktoren bedingt durch eine reduzierte Immunabwehr aufgrund des Vorliegens einer malignen Grunderkrankung ist wahrscheinlich wesentlich gravierender für die Entstehung einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose als das Vorliegen lediglich eines einzelnen Risikofaktors (Dodson et al., 2008; Allen et al., 2009; Pozzi et al., 2007).

#### 4.1.4. Lokalisation der BRONJ

Prinzipiell ist eine bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Kiefers, deren Ursachen mannigfaltig sein können, an jeder Lokalisation im Bereich der Kiefer denkbar, sowohl in bezahnten als auch in unbezahnten Arealen mit oder auch ohne Triggerfaktoren (Prothesendruckstellen, parodontale und endodontische Infektionen, etc.).

Auffällig ist, dass eindeutig mehr der von uns untersuchten Patienten  $n=76$  (61,8%) von einer BRONJ im Unterkiefer betroffen sind, während  $n=30$  (24,4%) an einer BRONJ im Oberkiefer erkrankten. Simultan im Ober- und Unterkiefer trat die BRONJ in  $n=17$  Fällen auf (13,8%). Die Angaben in der Literatur zur Lokalisation der BRONJ der Kiefer variieren von 63% bis 80,5% der aufgetretenen Läsionen im Unterkiefer, 14% bis 38% im Oberkiefer und einem simultanen Auftreten in beiden Kiefern von 5,5% bis 23% (Ruggiero et al., 2004; Marx, 2003; Otto et al., 2011).

Die Auswertung unserer Daten zur Häufigkeit der Lokalisation der BRONJ im Unter- und Oberkiefer oder beiden Kiefern stimmt somit im Wesentlichen mit den genannten Literaturangaben überein.

Zur Erklärung der Tatsache des gehäuften Auftretens der BRONJ im Kieferbereich existieren in der Literatur verschiedene Hypothesen.

Hiervon bezieht sich eine Hypothese auf die bisphosphonat-induzierte Suppression des Knochenremodellings. Der Alveolarfortsatz des Kieferknochens insgesamt (in Ober- und Unterkiefer) zeigt eine immens hohe Umbauaktivität aufgrund der erwähnten biomechanischen Eigenschaften gegenüber dem restlichen Skelett (Stefanik et al., 2008). Diese hohe Umbauaktivität liegt begründet in lokalen Faktoren wie Zahnextraktionen, Parodontitis, Prothesendruckstellen, anatomische Strukturen (z.B. Torus mandibularis) und anderen dentoalveolären Entzündungszuständen, welche wiederum potentielle Risikofaktoren für die Entstehung einer BRONJ sein können (Marx, 2003; Walter et al., 2010; Lesclous et al., 2009; Tsao et al., 2013).

Als eine weitere mögliche Ursache für ein erhöhtes Risiko in der Entstehung der BRONJ im Kieferbereich, vergleichend zu anderen Bereichen des Skeletts, sind orale Entzündungsprozesse bzw. lokale Infektionen denkbar. Entzündungen allgemein weisen eine Veränderung des lokalen pH-Wertes (lokale Azidose) auf, welcher wiederum möglicherweise eine wichtige Rolle in der Pathogenese der BRONJ spielt (Otto et al., 2010a). Speziell Aminobisphosphonate zeigen aufgrund

dieser lokalen Azidose einen ausgeprägteren zytotoxischen Effekt im Vergleich zu Nicht-Aminobisphosphonaten (Otto et al., 2010b; Russell et al., 2008; Then et al., 2012). Diese pH-Theorie unterstreicht die Bedeutung prophylaktischer und präventiver Maßnahmen vor und unter laufender Bisphosphonattherapie zur Minimierung des Infektionsrisikos.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Entstehung einer lokalen Azidose aufgrund eines Entzündungsprozesses wahrscheinlich ein gravierender Faktor in der Pathogenese der BRONJ ist und ein Prädominieren des Auftretens der BRONJ im Kieferbereich erklären würde.

Eine Ursache für den auffällig häufigeren Befall des Unterkiefers kann in den anatomischen Besonderheiten der Vaskularisation des Unterkiefers liegen.

Im Gegensatz zum Oberkiefer weist der Unterkiefer nur einen Hauptgefäßstamm (A. alveolaris inferior) für die Blutversorgung auf, welcher die Versorgung des wesentlich dichteren Unterkieferknochens gegenüber dem Oberkiefer erschwert. Als nachteilig wird zusätzlich die dickere Kortikalis im Unterkiefer betrachtet. Vergleichend hierzu besitzt der Oberkiefer durch seine spongiosere Struktur und einer multiplen Gefäßversorgung eine bessere Durchblutung.

#### **4.1.5. Zeitintervall von Beginn der Bisphosphonattherapie bis zur Erstdiagnose der BRONJ**

Gemeinsames Merkmal der Bisphosphonate ist meist eine Langzeitanwendung über Jahre und eine Halbwertszeit, die von mehreren Monaten über Jahre betragen kann (Diel et al., 2005).

Das arithmetische Mittel des in der vorliegenden Studie angegebenen Zeitintervalls in Monaten von der Ersteinnahme eines Bisphosphonates (Beginn der Bisphosphonattherapie) bis zum erstmaligen Auftreten einer BRONJ beträgt  $\mu=42$  Monate. In Studien von Abu-Id et al. und Otto et al. wird dies mit durchschnittlich 31,8 Monaten bzw. 38,9 Monaten bestätigt (Abu-Id et al., 2008; Otto et al., 2011). Weitere spezielle Untersuchungen hinsichtlich des Plasmozytoms als Grunderkrankung zeigen eine durchschnittliche Dauer von der Ersteinnahme eines Bisphosphonates bis zur Ausbildung einer BRONJ von durchschnittlich 39 Monaten (Dodson et al., 2008; Dimopoulos et al., 2006; Zervas

et al., 2006). Dieses Ergebnis repräsentiert die malignen Grunderkrankungen hinsichtlich der Entstehung der BRONJ und unterstreicht das Resultat in unserer Untersuchungsgruppe. Allerdings wird in einer Untersuchung von Pozzi et al. bei Patienten mit Multiplem Myelom und BRONJ über einen durchschnittlichen Zeitraum von 70 Monaten von der Erstdiagnose der Grunderkrankung bis zur Entstehung der BRONJ berichtet (Pozzi et al., 2007).

Ein Grund für die verzögerte Entstehung der BRONJ ist wahrscheinlich die lange Anwendungs- und Halbwertszeit. Die Verweildauer der Bisphosphonate im Knochen ist lang. Die pathologischen Effekte einer langanhaltenden Bisphosphonateinnahme bleiben abzuwarten, weil „bone turnover marker“ über Jahre im Knochen unterdrückt bleiben und dies selbst nach dem Absetzen des Präparates (Bone et al., 2004). Somit würde potentiell auch nach dem Absetzen des Bisphosphonates bei jedem dentoalveolären Eingriff durch die Verletzung der strukturellen Integrität der Mukosa, die zur Exposition des Kieferknochens führt, das Risiko der Entstehung der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose des Kiefers bestehen.

Als weitere Ursachen kommen die jeweiligen malignen Grunderkrankungen selbst in Betracht. Unterschiedlichste Krankheitsverläufe und Therapiemöglichkeiten resultieren aus der Diagnose der entsprechenden Grunderkrankungen.

Aus diesen Grunderkrankungen würden sich weitere mögliche Begründungen für eine verzögerte Entstehung der BRONJ ergeben:

1. progredienter Krankheitsverlauf, Aggressivität des Tumors, Rezidive, Exazerbation des Tumors
2. langer Krankheitsverlauf, lange Überlebenszeit
3. psychische Belastung mit Auswirkung auf das Immunsystem
4. Therapieunterbrechungen der Bisphosphonat- und Chemotherapie
5. zusätzliche medikamentöse Risikofaktoren wie Chemotherapie, Kortikosteroidtherapie, die nachhaltig das Immunsystem beeinflussen, Dosierung
6. systemische Erkrankungen (Osteoporose, Diabetes mellitus, rheumatoide Arthritis), die sich erst im weiteren Krankheitsverlauf entwickeln
7. Rotationen der Bisphosphonattherapie, Umstellung auf anderes Bisphosphonatpräparat



8. Interaktionen mit anderen Medikamenten
9. erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines dentoalveolären Ereignisses im Zeitverlauf

Von 123 Patienten war bei n=70 das Zeitintervall bis zur Entstehung einer BRONJ bekannt. Dabei war eine Häufung des Auftretens der BRONJ zwischen 25 und 35 (n=21) Monaten bzw. bei mehr als 61 Monaten (n=20) nach Ersteinnahme erkennbar. Somit trat die BRONJ in 58,6% der Fälle mit einem ersten Häufigkeitsgipfel zwischen 2 und 3 Jahren bzw. einem zweiten Häufigkeitsgipfel von mehr als 5 Jahren nach Therapiebeginn auf.

Als mögliche Ursache für diese zwei Häufigkeitsgipfel kommt ein Wechsel des Bisphosphonatpräparates aber auch eine Bisphosphonattherapieunterbrechung in Betracht.

Relativ lange Überlebenszeiten könnten die Therapiedauer mit Bisphosphonaten verlängern und somit eine Ursache für ein gehäuftes Auftreten der BRONJ im 2.Häufigkeitsgipfel sein.

Andererseits ist die Halbwertszeit von Bisphosphonaten hoch, aufgrund dessen wäre auch noch nach Jahren eine Anreicherung der Bisphosphonate im Knochen nachweisbar.

Tumorbegleittherapien wie Chemo- und Kortikosteroidtherapie fungieren im zeitlichen Verlauf als prädisponierende Risikofaktoren und hemmen die Wundheilung, sie beeinflussen das Immunsystem und können so ständig bei einem langandauernden Therapieverlauf als Risikofaktoren die Entstehung einer BRONJ begünstigen.

## **4.2. Geschlechtsspezifische Grunderkrankungen**

### **4.2.1. Geschlechtsunabhängige Altersverteilung**

Die Zahlen der vorliegenden Untersuchung zeigen, dass sich mit n=91 (74,0 %) die Mehrzahl der Patienten im Altersbereich von 60 bis 79 Jahren bewegt.

Aufgrund der Häufigkeit des Vorliegens maligner Erkrankungen im Patientenpool und einem generellen Anstieg der Malignomhäufigkeit mit zunehmendem Alter, ist das vermehrte Auftreten der BRONJ im Altersbereich von 60-79 Jahren nachvollziehbar.

Die entsprechenden Häufigkeiten der Patienten mit den jeweiligen Malignomen in unserer Untersuchungsgruppe (Plasmozytom, Mammakarzinom und Prostatakarzinom) bestätigen sich auch in Angaben des statistischen Bundesamtes. Die statistische Altersverteilung der erwähnten Malignome im Zentrum für Krebsregisterdaten 2007 innerhalb Deutschlands (Robert-Koch-Institut, 2007) entspricht ungefähr derer aus den Angaben in unserer Studie (siehe auch: Abb. 10, 12, 14, 16). Leichte Abweichungen erklären sich durch unser kleineres Patientenkollektiv.

Der Mittelwert der Patienten aller wichtigsten Malignome in der vorliegenden Untersuchungsgruppe beträgt 69 Jahre. Statistisch betrachtet liegt hierbei bezüglich der Altersverteilung eine normalverteilte Gaußkurve vor.

#### **4.2.2. Geschlechtsspezifische Verteilung**

**Allgemein:** Die Geschlechtsverteilung bei Patienten mit einer BRONJ allgemein differiert deutlich (weiblich:74%/ männlich:26%). Auffällig ist, dass in der vorliegenden Studie wesentlich mehr Frauen als Männer an einer BRONJ erkrankten, was in dem überwiegenden Vorliegen des Mammakarzinoms als Grunderkrankung begründet liegt.

Allerdings ist jedoch im Gegensatz hierzu in einigen Studien die Prävalenz der BRONJ in Mammakarzinomkohorten niedriger als die Prävalenz bei Prostatakarzinomkohorten. In Studien von Walter et al. wird die Prävalenz der BRONJ beim Mamakarzinom mit 5,3%, bei Bamias et al. mit 2,9% und bei Hoff et al. mit 0,6-6,2% angegeben und ist somit niedriger als die Prävalenz der BRONJ beim Prostatakarzinom, welche in Studien von Bamias et al. mit 6,5%, bzw. bei Walter et al. mit 18,6% angegeben wird. (Walter et al., 2008, 2009; Hoff et al., 2011; Bamias et al., 2005).

Die prozentuale Verteilung der Patienten mit BRONJ und der Grunderkrankung des Plasmozytoms ist relativ ausgeglichen (weiblich: 55,3%/ männlich: 44,7%). In der Literatur findet man Resultate, die dies bestätigen und kein gehäuftes Auftreten der BRONJ in der geschlechtsspezifischen Verteilung der Plasmozytompatienten zeigen (Hoff et al., 2008). Allerdings haben Plasmozytompatienten insgesamt ein höheres Risiko an einer BRONJ zu erkranken, was sich auch in unserer Untersuchungsreihe zeigt (Elad et al., 2006; Then et al., 2012).

Die allgemeine Geschlechtsverteilung der BRONJ (weiblich: 74%/ männlich: 26%) weicht erheblich von der Normalverteilung Frauen/ Männer der Bevölkerung ab.

Die Bundeszentrale für politische Bildung veröffentlicht jedes Jahr eine aktuelle Statistik zur Alters- und Geschlechtsverteilung in Deutschland. Im Jahr 2005 lebten in Deutschland 82,4 Millionen Einwohner, davon waren 51,1% weiblich und 48,9% männlich (statistisches Bundesamt, 2007).

Das Dominieren des Mammakarzinoms (48,0%) in der vorliegenden Studie bestimmt maßgeblich den Anteil der weiblichen Patienten. In dem Patientenpool sind die häufigsten Grunderkrankungen der Frauen das Mammakarzinom und das Plasmozytom (gesamt: 86,8%). Bei monozentrischen Studien wie in der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse dadurch beeinflusst, dass die Kooperation mit einigen Abteilungen (z.B. Gynäkologie) häufig enger als mit anderen Abteilungen ist.

Analog zu den weiblichen Patienten sind die häufigsten malignen Grunderkrankungen des Mannes in unserer Untersuchungsgruppe das Multiple Myelom und das Prostatakarzinom mit insgesamt 90,6%.

**Grunderkrankungen:** Ursächlich für die Diskrepanz der Geschlechtsverteilung der BRONJ in unserer Studie ist die jeweils unterschiedliche geschlechtsspezifische maligne Grunderkrankung (Mammakarzinom und Prostatakarzinom). Von der Diagnose eines Mammakarzinoms sind fast ausschließlich Frauen betroffen, während an einem Prostatakarzinom nur Männer erkranken können. Hinsichtlich der Verteilung der Grunderkrankungen bei weiblichen Patienten veranschaulicht Abb.19 sehr gut das Dominieren des Mammakarzinoms als häufigste Tumorerkrankung bei Frauen. Bei den weiblichen Patienten überwiegen im vorliegenden Patientenpool das Mammakarzinom und das Plasmozytom mit insgesamt 64,2% der auftretenden malignen Grunderkrankungen des Gesamtkollektivs. An einer Osteoporose erkrankten insgesamt nur 9 (7,3%) Patienten, wovon 100% weiblich waren.

Ähnliche Resultate zur Osteoporose findet man in der Literatur mit 13% (Ruggiero et al., 2004) und 7,8% (Otto et al., 2011).

Die Malignomhäufigkeit in der für die Studie relevanten Tumorarten (Plasmozytom, Mammakarzinom und Prostatakarzinom) steigt mit zunehmendem

Alter. Ersichtlich wird dies auch aufgrund des allgemeinen demographischen Wandels und der weiterhin zunehmenden Lebenserwartung der Bevölkerung.

Tatsache ist, dass in höherem Alter auch das Risiko für die Entstehung lokaler und systemischer Entzündungen zunimmt. Exemplarisch zeigt sich dies in der „IV. Deutschen Mundgesundheitsstudie“, wo z.B. der Parodontalzustand von Erwachsenen und Senioren verglichen wird. Unter den Erwachsenen (Altersgruppe 35-44Jahre) leiden ca. 73% an einer Parodontitis, währenddessen es in der Seniorengruppe (65-74Jahre) immerhin ca. 88% sind (Micheelis et al., 2006).

Ursachen für die Häufigkeit des Auftretens der Malignome mit zunehmendem Alter können ein allgemein reduziertes Immunsystem sein, aber auch das tendenzielle Ansteigen weiterer potentieller Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, chemotherapeutische Maßnahmen, rheumatische Erkrankungen aber auch Defizite in der Mundhygiene etc. können eine Rolle spielen.

Somit würde sich das Risiko der Entstehung einer BRONJ durch lokal entzündliche Faktoren wie Zahnverlust, Parodontitis oder insuffiziente prothetische Verhältnisse als potentielle Kofaktoren erhöhen (Otto et al., 2012; Lesclous et al., 2009).

Die Altersangaben im vorliegenden Patientenkollektiv beziehen sich auf das Alter bei Diagnosestellung der Grunderkrankung bzw. der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Kiefer.

Das **Mammakarzinom** ist die häufigste Tumorerkrankung bei Frauen. Im Jahr 2008 wurden vom RKI 72000 Neuerkrankungen angegeben, wobei der Altersdurchschnitt bei 66 Jahren lag. Die Inzidenzrate beträgt hierbei ca. 120/100000 Einwohner.

Die Inzidenz des Mammakarzinoms betrug im Jahr 2008 ca. 32,1% aller Tumorneuerkrankungen bei Frauen (Robert-Koch-Institut, 2007/2008).

Im untersuchten Patientenkollektiv ist bei n=44 von 59 Patienten mit Mammakarzinom der Erstdiagnosezeitpunkt bekannt, wobei dieser überwiegend (86,4%) im Alter von 40-69 Jahren liegt und deshalb mit durchschnittlich 58,4 Jahren als repräsentativ betrachtet werden kann.

Der Erstdiagnosezeitpunkt der BRONJ in dieser Patientengruppe liegt bei 62,9 Jahren.

Das höchste Risiko an einer BRONJ zu erkranken haben neben Plasmozytompatienten gerade auch Patienten mit Prostata- und Mammakarzinom (Boonyapakorn et al., 2008; Ruggiero et al., 2004; Hoff et al., 2011). In der Literatur existieren Angaben zur Prävalenz der BRONJ beim Mammakarzinom bis 11% (Bamias et al., 2005; Walter et al., 2009; Wang et al., 2007; Aguiar Bujanda et al., 2007). Die Prävalenzen der jeweiligen Grunderkrankung hängen maßgeblich vom Studiendesign ab.

Eine Ursache für das erhöhte Risiko in der Entstehung einer BRONJ bei Mammakarzinompatienten könnte eine frühe Metastasierung des Karzinoms sein, was zu einer relativ zeitigen Bisphosphonateinnahme führt und somit das Bisphosphonateinnahmeintervall verlängert.

In den aktuellen Leitlinien der AWMF 2012 zum Mammakarzinom (lokoregionäre Begrenzung der Primärerkrankung) findet man keine Statements zu einer Bisphosphonattherapie. Hingegen werden beim rezidivierenden oder metastasierenden Mammakarzinom Bisphosphonate explizit empfohlen (Kreienberg et al., 2012). Dieses wiederum könnte bedeuten, dass eine Bisphosphonatverordnung beim noch nicht metastasierenden Mammakarzinom aus prophylaktischen Gründen erfolgt. Zumindest stellt in diesem Fall die Bisphosphonatgabe keine Kontraindikation dar und der behandelnde Arzt ist diesbezüglich therapeutisch nicht eingeschränkt.

Auch ein Wechsel im Bisphosphonatregime kommt als auslösender Faktor in Betracht, weil dies zu einer erhöhten Akkumulation oder ggf. auch zu einer Überdosierung der unterschiedlichen Bisphosphonate im Knochen führt und somit das Risiko für die Entstehung einer BRONJ erhöhen könnte (Then et al., 2012).

Nach Angaben des RKI liegt der Altersdurchschnitt beim **Plasmozytom** der Männer bei 70 Jahren und der Frauen bei 72 Jahren. Die Inzidenz in Deutschland beträgt 4-5/ 100000 Einwohner. Die jährliche Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland betrug 2008 laut RKI bei Männern 3000 und bei Frauen 2600. Dementsprechend mehr Männer erkranken auch an einem Plasmozytom (Wörmann, 2010).

Allerdings befindet sich das Plasmozytom mit < 1,5% im Krebsregister des RKI 2007/2008 bei den Männern an siebzehnter Stelle und bei den Frauen mit < 1,6%

sogar an achtzehnter Stelle der häufigsten Tumorlokalisationen (Robert-Koch-Institut, 2007/2008).

Das Risiko an einem Plasmozytom zu erkranken steigt mit zunehmendem Alter. Aufgrund der immer älter werdenden Bevölkerung steigen somit auch die Erkrankungszahlen bei dieser Tumorentität. Allerdings steigt auch die Überlebensrate von Plasmozytomerkranken durch umfangreichere therapeutische Möglichkeiten bzgl. der Reduktion skelettaler Komplikationen (Pozzi et al., 2013; Morgan et al., 2012). Plasmozytompatienten haben im Vergleich zu anderen Tumorarten mit Skelettbeteiligung eine relativ lange Krankheits- aber auch Überlebenszeit, weshalb das durchschnittliche Alter aber auch der Zeitraum der Bisphosphonateinnahme (hier: Erstdiagnose Plasmozytom bis Erstdiagnose BRONJ) verhältnismäßig lang sein kann (Then et al., 2012; Pozzi et al., 2007). Zudem zeigt auch die Untersuchung von Pozzi et al. einen signifikant kürzeren Zeitraum bis zur Entstehung der BRONJ in der Plasmozytomkohorte unter alleiniger Zoledronateinnahme (Pozzi et al., 2007).

Eine weitere Begründung für das gehäufte Vorkommen der BRONJ bei Plasmozytompatienten im Vergleich zur Häufigkeit des Plasmozytoms in der Tumorstatistik (17./18.Position) ist wahrscheinlich die Grunderkrankung selbst.

Eine frühe Skelettbeteiligung sowie pathologische Frakturen und multiple Tumorlokalisationen können zu einer langenandauernden und hochdosierten Bisphosphonateinnahme führen (Bamias et al., 2005). Die Grunderkrankung selbst und deren umfangreiche Therapien (z.B. Kortikosteroidtherapie) sind eng mit der Reduktion des Allgemeinzustandes sowie des Immunsystems bei Plasmozytompatienten assoziiert. Chemotherapeutische Maßnahmen bewirken eine Veränderung des Blutbildes, die Anzahl funktionsfähiger Leuko- und Erythrozyten nimmt ab, woraus eine Anämie mit folglich reduzierter Immun- und Infektabwehr resultiert, die das Risiko in der Entstehung der BRONJ begünstigen kann (Then et al., 2012).

In unserem Patientenpool befindet sich die Mehrzahl der Patienten, n=24 von 29 (82,8%) Patienten, mit bekanntem Erstdiagnosezeitpunkt eines Plasmozytoms im Alter von 50 bis 69 Jahren. Mehr Frauen (weiblich: 55,3%/ männlich: 44,7%) erkrankten im vorliegenden Patientenstamm an einem Plasmozytom, das durchschnittliche Alter beträgt hierbei 61,3 Jahre und ist etwas geringer als das oben angegebene Durchschnittsalter. Dies deckt sich also weitestgehend mit den

Zahlen des RKI zum Altersdurchschnitt und zur Geschlechtsverteilung des Plasmozytoms.

Neben dem RKI zeigen auch andere Untersuchungen einen Altersgipfel des Plasmozytoms um die siebte Lebensdekade (Wörmann, 2010).

Hingegen liegt der Erstdiagnosezeitpunkt der BRONJ beim Plasmozytom bei durchschnittlich 63,9 Jahren.

Das höchste Risiko an einer BRONJ zu erkranken haben Plasmozytompatienten (Boonyapakorn et al., 2008; Ruggiero et al., 2004; Hoff et al., 2011). In der Literatur findet man Angaben zur Prävalenz der BRONJ bei Plasmozytompatienten von 10-28% (Bamias et al., 2005; Boonyapakorn et al., 2008; Wang et al., 2007). Eine Übereinstimmung mit unseren Untersuchungsdaten zeigt sich auch hier, denn eine große Anzahl der Patienten (30,9%) erkrankte an einem Plasmozytom. Eine Rolle für das erhöhte BRONJ Risiko bei Plasmozytompatienten spielen möglicherweise auch hierbei Wechsel im Bisphosphonatregime bzw. Rotationen der Bisphosphonatmedikation, die wiederum letztlich u.a. zu einer Bisphosphonatanhäufung im Knochen führen können (Then et al., 2012).

Hinsichtlich der Erkrankung des Plasmozytoms existieren Leitlinien, Onkopedia Leitlinien 2013, darin wird eine Bisphosphonatmedikation von mindestens 2 Jahren bei Skelettbeteiligung von wenigstens einem osteolytischen Prozess empfohlen (Terpos et al., 2013). Zudem wird in den Leitlinien auf eine zahnärztliche Untersuchung vor Beginn einer Bisphosphonattherapie sowie eine gute Mundhygiene bei Plasmozytompatienten explizit verwiesen (Dimopoulos et al., 2009).

Gemäß RKI ist das „Äquivalent“ zum Mammakarzinom der Frau, das **Prostatakarzinom** des Mannes, die am häufigsten (mit 25,7% aller Tumorneuerkrankungen) auftretende maligne Erkrankung des Mannes (Robert-Koch-Institut, 2007/2008). Die Angabe des RKI zur jährlichen Neuerkrankung bei Männern im Jahr 2008 beträgt 63400, die Inzidenzrate beläuft sich dabei auf 110/100000 Einwohner. Die Prävalenz des Prostatakarzinoms bei der Diagnose BRONJ wird in der Literatur bis 19% angegeben (Walter et al., 2008; Hoff et al., 2011; Bamias et al., 2005). Beim Prostatakarzinom liegt der Altersdurchschnitt zum Erstdiagnosezeitpunkt bei 70 Jahren (Robert-Koch-Institut, 2007).

Im untersuchten Patientenstamm ist nicht -wie es zu erwarten gewesen wäre- das Prostatakarzinom die am häufigsten auftretende maligne Erkrankung des Mannes, sondern das Multiple Myelom, allerdings ist das Prostatakarzinom am zweithäufigsten. Insgesamt ist die Fallzahl an Prostatakarzinomen im vorliegenden Patientenpool gering und nur bei n=5 von 12 Patienten das Alter bei Erstdiagnose bekannt. Dieses liegt vorwiegend zwischen 60 und 69 Jahren, durchschnittlich bei 69 Jahren. Bezüglich des Alters bei der Erstdiagnose dieser Erkrankung besteht auch hierbei eine Übereinstimmung der Zahlen des RKI mit unserem Datenpool. Im Durchschnitt beträgt das Alter bei Erstdiagnose BRONJ mit der Diagnose eines Prostatakarzinoms 72,7 Jahre.

Im Leitlinienreport der AWMF findet man eine eindeutige Empfehlung zur Gabe von Bisphosphonaten bei dem Vorliegen eines metastasierenden Prostatakarzinomes.

Eine Ursache für ein früheres Intervenieren mit Bisphosphonaten kann das Vorhandensein von Knochenmetastasen bereits zum Zeitpunkt der Tumorerstdiagnose sein, andererseits kann aber auch ein aggressives und progredientes Tumorwachstum als Ursache in Betracht kommen, woraus letztendlich eine lange Bisphosphonattherapiedauer resultiert.

Eine Rolle für ein erhöhtes BRONJ Risiko bei Prostatakarzinompatienten spielen neben dem Alter der Patienten auch hier möglicherweise wieder Wechsel im Bisphosphonatregime bzw. Rotationen der Bisphosphonatmedikation.

Bei der insgesamt geringen Anzahl (n=9) der Patienten mit einer primären **Osteoporose** ist bei nur 5 Patienten der Erstdiagnosezeitpunkt bekannt.

Die Osteoporose an sich als primäre Grunderkrankung birgt ein potentiell Risiko in der Entstehung der BRONJ.

Einige Patienten (n=27) wiesen eine maligne Grunderkrankung und simultan eine Osteoporose (=sekundäre Osteoporose) auf. Eine maligne Grunderkrankung und deren Komplikationen z.B. eine Skelettmetastasenbildung, welche mit einer intravenösen Gabe eines Bisphosphonates therapiert wird, gelten als schwerwiegender und werden im Hinblick auf die Entstehung einer BRONJ als potentiell größerer Risikofaktor als das alleinige Vorliegen einer Osteoporose, die meist mit einer oralen Verabreichung von Bisphosphonaten therapiert wird,



angesehen. Zudem ist es wahrscheinlich, dass die Osteoporose als Folge der Therapie des Malignoms (Kortikosteroidapplikation) entstanden ist. Desweiteren werden Bisphosphonate bei einer malignen Grunderkrankung in einer viel höheren Dosierung angewendet.

Prinzipiell werden in der Therapie der Osteoporose meist orale Bisphosphonate mit reduzierter pharmakologischer Wirkpotenz eingesetzt (v.a. Alendronat und Ibandronat). Die Dosis und das Verabreichungsintervall können dabei sehr unterschiedlich sein. Hierzu findet man in den DVO (Dachverband Osteologie e.V.) Leitlinien Osteoporose von 2009 eine ausführliche Stellungnahme (Schattauer, 2009). Desweiteren existieren bei einer primären Osteoporose meist nicht die potentiellen Risikofaktoren wie Chemotherapie, Kortikosteroidtherapie usw. für die Entstehung einer BRONJ.

Das Immunsystem ist bei primären Osteoporosepatienten sicherlich auch aufgrund der nicht-malignen Grunderkrankung weniger stark beeinträchtigt als bei Malignompatienten.

## **Resumée**

Bei der Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs ist eine Häufung der BRONJ bei maligner Grunderkrankung (n=112; 91,1%) auffällig. Lediglich 11 Patienten (8,9%) wiesen eine nicht-maligne Grunderkrankung auf. Eine Übereinstimmung mit Literaturangaben findet sich auch hierbei (Otto et al., 2011; Marx et al., 2005; Bamias et al., 2005; Abu-Id et al., 2008). Die Aminobisphosphonate Zoledronat und Pamidronat bekamen die Patienten in unserer Untersuchungsgruppe am häufigsten verabreicht.

Die in der Onkologie eingesetzten Aminobisphosphonate werden intravenös verabreicht, sind meist höher potent und damit wirksamer als oral applizierte Bisphosphonate in der Therapie skelettaler Komplikationen (Hoefert et al., 2004). Zusätzliche Risikofaktoren und Komedikationen wie v.a. die Chemo- und Kortikosteroidtherapie beeinflussen die Infektabwehr negativ und sind für eine verzögerte Wundheilung verantwortlich (Then et al., 2012).

## 5. Zusammenfassung

Bisphosphonate, insbesondere Aminobisphosphonate, sind Medikamente mit hohem Wirkungsspektrum vor allem bei intravenöser, hochdosierter Bisphosphonatapplikation in der onkologischen Therapie.

Die Vielschichtigkeit des Krankheitsbildes der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Kiefer (BRONJ), speziell hinsichtlich der komplexen pathogenetischen Mechanismen und des Einflusses möglicher Risikofaktoren, lässt nach wie vor viele Fragen unbeantwortet und Raum für weitere intensive Forschungsarbeiten.

Im Hinblick auf die therapeutischen Möglichkeiten sollte ein einheitliches Vorgehen angestrebt werden. Die Heilungs- und Regenerationschancen scheinen bei einer frühen chirurgischen Intervention höher zu sein.

Der Prophylaxe und der Prävention, insbesondere vor und unter einer laufenden Bisphosphonattherapie, muss noch mehr Bedeutung beigemessen werden.

Die maßgebliche Bedeutung präventiver Maßnahmen v.a. im Hinblick auf die **Bisphosphonatanamnese** (Applikationsart, Bisphosphonatpräparat, Dosierung) und einer erforderlichen zahnärztlichen Fokussuche **vor** Bisphosphonatgabe sollte dabei im Vordergrund stehen.

In der vorliegenden Arbeit bestätigt sich die Vermutung, dass ein Großteil der Patienten mit einer BRONJ an einer malignen Grunderkrankung leidet (91,1%). Eine Häufung (94,8%) der intravenös verabreichten Aminobisphosphonate bei Patienten mit maligner Grunderkrankung und Skelettbeteiligung zeigt sich ebenfalls im Untersuchungsergebnis. Auffällig häufig wurden die beiden Aminobisphosphonate, Zoledronat (65,0%) und Pamidronat (18,7%), eingenommen. Zoledronat in Mono- oder sequentieller Therapie dominiert hierbei mit Abstand im Patientenpool und ist das am häufigsten mit der Entstehung der BRONJ assoziierte Präparat.

Im untersuchten Patientenkollektiv zeigen alle Patienten eine nach AAOMS gesicherte klinisch manifeste BRONJ, wobei der Frauenanteil deutlich überwog (weiblich: 74%/ männlich: 26%). Die Manifestation der BRONJ imponierte vorwiegend im Unterkiefer 61,7%. Der Zeitraum vom Beginn der

Bisphosphonattherapie bis zum erstmaligen Auftreten einer BRONJ betrug durchschnittlich 42 Monate. Die Aussagen bezüglich des Einflusses der Kofaktoren in der vorliegenden Studie sind durch die fehlende Kontrollgruppe limitiert. Aufgrund dessen waren für die tumorspezifischen Komedikationen (Taxane, Thalidomid, Kortikosteroide) keine statistisch aussagekräftige Unterschiede nachweisbar. Dennoch war eine Häufung der Kortikosteroidtherapie bei Plasmozytompatienten zu verzeichnen (52,6%). Im Rahmen der begleitenden Tumorthherapie war die Chemotherapie mit 74% auffällig.

Insgesamt lässt sich die anfänglich aufgestellte Hypothese eines multifaktoriellen Geschehens für die Entstehung einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose des Kiefers bestätigen, wobei die intravenöse Applikation stickstoffhaltiger Aminobisphosphonate bei maligner Grunderkrankung sowie die Therapiedauer mit Bisphosphonaten als bedeutendste Risikofaktoren angesehen werden können.

Für die betroffenen Patienten gilt deshalb: Eine adäquate Mundhygiene, regelmäßige engmaschige klinische Untersuchungen des stomatognathen Systems und eine entsprechende unmittelbare konservierend-chirurgische und parodontologische Versorgung sind unerlässlich. Eine akribische Anamneseerhebung (Bisphosphonatanamnese) und sorgfältige Planung der zahnärztlichen Therapie zur Vermeidung einer BRONJ bei Patienten mit Bisphosphonateinnahme ist eine Grundvoraussetzung.

Die interdisziplinäre Sensibilisierung und die Zusammenarbeit zwischen den Ärzten, die Bisphosphonate verschreiben und den Zahnärzten, die mit dem Krankheitsbild der BRONJ konfrontiert werden, muss weiter intensiviert werden. Entsprechend der jeweiligen Fachleitlinien sollte regelmäßig evaluiert werden, ob eine Fortführung der Bisphosphonattherapie weiterhin indiziert ist.

Patienten mit einer bestehenden oder bereits therapierten bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose des Kiefers sollten grundsätzlich in ein Recallsystem aufgenommen werden, da auch nach Jahren noch Komplikationen bzw. Rezidive auftreten können.

Die demographische Entwicklung in Deutschland zeigt, dass die Lebenserwartung in unserer Gesellschaft weiter steigen wird.

Möglicherweise wird die Erkrankungshäufigkeit der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose des Kiefers als Folge des Anstiegs der Anzahl an Malignom- und Osteoporosepatienten auch weiterhin zunehmen. Es ist also anzunehmen, dass

die seit 2003 bekannte BRONJ als gravierende Nebenwirkung der Bisphosphonattherapie auch in Zukunft eine bedeutende Rolle einnehmen wird. Abschließend sollte betont werden, dass trotz des Auftretens der BRONJ als mögliche Nebenwirkung einer Bisphosphonattherapie die Therapie der primären malignen Grunderkrankung im Fokus stehen sollte. Durch eine Bisphosphonatherapie kann in sehr vielen Fällen die Lebensqualität der betroffenen Patienten verbessert und teilweise sogar eine Verlängerung des Überlebens erreicht werden.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>A.</b>	Arteria
<b>AAOMS</b>	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>Alend.</b>	Alendronat
<b>AWMF</b>	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
<b>BDO</b>	Berufsverband Deutscher Oralchirurgen
<b>BP</b>	Bisphosphonat
<b>BPONJ</b>	bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw
<b>BRONJ</b>	bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw
<b>BZÄK</b>	Bundeszahnärztekammer
<b>bzw.</b>	beziehungsweise
<b>Clod.</b>	Clodronat
<b>CMF</b>	Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluoruracil
<b>CUP</b>	cancer of unknown primary
<b>DGMKG</b>	Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
<b>DGZMK</b>	Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
<b>d.h.</b>	das heißt
<b>DVO</b>	Dachverband Osteologie
<b>EC</b>	Epirubicin, Cyclophosphamid
<b>ECF</b>	Epirubicin, Cisplatin, Fluoruracil
<b>ED</b>	Erstdiagnose

<b>etc.</b>	et cetera
<b>Etid.</b>	Etidronat
<b>FEC</b>	Fluoruracil, Epirubicin, Cyclophosphamid
<b>FOLFIRI</b>	Folinsäure, Fluoruracil, Irinotecan
<b>ggf.</b>	gegebenenfalls
<b>HWS</b>	Halswirbelsäule
<b>Iband.</b>	Ibandronat
<b>KZBV</b>	Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung
<b>LMU</b>	Ludwig-Maximilians-Universität
<b>M.</b>	Morbus
<b>MKG</b>	Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
<b>o.g.</b>	oben genannt
<b>OK</b>	Oberkiefer
<b>ONJ</b>	osteonecrosis of the jaw
<b>OP</b>	Osteoporose
<b>Pamid.</b>	Pamidronat
<b>PSA</b>	Panoramaschichtaufnahme
<b>RKI</b>	Robert-Koch-Institut
<b>TAC</b>	Docetaxel, Adriamycin, Cyclophosphamid
<b>TEC</b>	Docetaxel, Epirubicin, Cyclophosphamid
<b>u.a.</b>	unter anderem
<b>UAW</b>	unerwünschte Arzneimittelwirkung
<b>u.g.</b>	unten genannt
<b>UK</b>	Unterkiefer
<b>usw.</b>	und so weiter
<b>u.U.</b>	unter Umständen

<b>v.a.</b>	vor allem
<b>vs.</b>	versus
<b>z.B.</b>	zum Beispiel
<b>Zoled.</b>	Zoledronat

## Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Nicht-Aminobisphosphonate, Übersicht;  
Quelle: Hoefert S, Eufinger H: Mögliche unerwünschte Wirkungen von Bisphosphonaten im Kieferbereich. ZM 19, Seite 50 (2004); Pfammatter C, Kühl S, Filippi A, Lambrecht JT: Patienten unter Bisphosphonattherapie. Quintessenz 62 (6): 795-801 (2011)
- Tabelle 2: Aminobisphosphonate, Übersicht;  
Quelle: Hoefert S, Eufinger H: Mögliche unerwünschte Wirkungen von Bisphosphonaten im Kieferbereich. ZM 19, Seite 50 (2004); Pfammatter C, Kühl S, Filippi A, Lambrecht JT: Patienten unter Bisphosphonattherapie. Quintessenz 62 (6): 795-801 (2011)
- Tabelle 3: Stadieneinteilung der Bisphosphonatnekrosen, Übersicht  
Quelle: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws – Ruggiero et al. J Oral Maxillofac Surg. 67 (5 Suppl): 2-12 (2009)



## Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Oberkiefers rechts, Regio 12,13; Ausgangsbefund; Zustand nach Zahnentfernung 11, 12, 13; 55-jährige Patientin, Grunderkrankung: Mammakarzinom, Therapie: Zometa
- Abb. 2: bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Unterkiefers rechts, Regio 45,46; Ausgangsbefund; unspezifische Erscheinung des Prozesses; 61-jährige Patientin, Grunderkrankung: Plasmozytom, Therapie: Zometa und Aredia
- Abb. 3: bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Unterkiefers rechts, Regio 45,46; Ausgangsbefund; Darstellung des Fistelganges; 61-jährige Patientin, Grunderkrankung: Plasmozytom, Therapie: Zometa und Aredia
- Abb. 4: bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Unterkiefers rechts, Regio 45,46; Ausgangsbefund; Darstellung des Ausmaßes der Osteolyse; 61-jährige Patientin, Grunderkrankung: Plasmozytom, Therapie: Zometa und Aredia
- Abb. 5: Panoramaschichtaufnahme Ausgangsbefund (PSA der Patientin aus Abb.1); bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Oberkiefers rechts, Regio 12,13; Zustand nach Zahnentfernung 11, 12, 13; persistierende, nicht abheilende Alveolen; 55-jährige Patientin, Grunderkrankung: Mammakarzinom, Therapie: Zometa
- Abb. 6: Panoramaschichtaufnahme Ausgangsbefund; bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Unterkiefers rechts, Regio 43,44; Zustand nach Zahnentfernung 43; persistierende Alveole mit Betonung der kortikalen Begrenzung; 63-jähriger Patient, Grunderkrankung: Prostatakarzinom, Therapie: Zometa und Aredia
- Abb. 7: geschlechtsspezifische Verteilung der Patienten mit der Diagnose einer BRONJ (Gesamtkollektiv)

- Abb. 8: durchschnittliche, geschlechtsunabhängige Altersverteilung der Patienten mit BRONJ (Gesamtkollektiv)
- Abb. 9: Zeitintervall von der Ersteinnahme eines Bisphosphonates bis zur Erstdiagnose der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose des Kiefers (Gesamtkollektiv)
- Abb.10: Grunderkrankung: Mammakarzinom, Alter bei Erstdiagnose Mammakarzinom
- Abb.11: Grunderkrankung: Mammakarzinom, Alter bei Erstdiagnose BRONJ
- Abb.12: Grunderkrankung: Plasmozytom, Alter bei Erstdiagnose Plasmozytom
- Abb.13: Grunderkrankung: Plasmozytom, Alter bei Erstdiagnose BRONJ
- Abb.14: Grunderkrankung: Prostatakarzinom, Alter bei Erstdiagnose Prostatakarzinom
- Abb.15: Grunderkrankung: Prostatakarzinom, Alter bei Erstdiagnose BRONJ
- Abb.16: Grunderkrankung: Osteoporose, Alter bei Erstdiagnose Osteoporose
- Abb.17: Grunderkrankung: Osteoporose, Alter bei Erstdiagnose BRONJ
- Abb.18: Verteilung der Grunderkrankungen bei Patienten mit BRONJ (Gesamtkollektiv)
- Abb.19: geschlechtsspezifische Verteilung der Grunderkrankungen bei Patienten mit BRONJ, weiblich
- Abb.20: geschlechtsspezifische Verteilung der Grunderkrankungen bei Patienten mit BRONJ, männlich
- Abb.21: primäre maligne Grunderkrankung und Osteoporose als Begleiterkrankung bei Patienten mit BRONJ
- Abb.22: Therapie mit Bisphosphonaten als Monopräparat spezifiziert nach Applikationsart und Bisphosphonatpräparat
- Abb.23: Therapie mit zwei Bisphosphonaten spezifiziert nach Applikationsart und Bisphosphonatpräparaten

- Abb.24: Übersicht zur Häufigkeit der Einnahme von Zoledronat & Pamidronat (1 Bisphosphonat, blauer Balken) und entsprechendes Präparat aus der Therapie mit 2 Bisphosphonaten (2 Bisphosphonate, roter Balken) im Vergleich zur Verordnung/ Applikation der verbleibenden Bisphosphonate (Gesamtkollektiv)
- Abb.25: Chemotherapie als möglicher Kofaktor für eine BRONJ
- Abb.26: Kortikosteroidtherapie als möglicher Kofaktor für eine BRONJ
- Abb.27: Thalidomidtherapie als möglicher Kofaktor für eine BRONJ
- Abb.28: Eibenpräparattherapie als möglicher Kofaktor für eine BRONJ
- Abb.29: Verteilung der BRONJ nach Lokalisation (Gesamtkollektiv)

# Fragebögen

## Fragebogen: Hausarzt

**Klinikum der Universität München**  
Klinik und Poliklinik für  
Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie – Innenstadt  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Michael Ehrenfeld

Klinikum der Universität München  
Klinik u. Poliklinik f. Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
Lindwurmstraße 2a • D-80337 München

### ad Hausarzt

**Telefon:** **Telefax:**  
Sekretariat Prof. Ehrenfeld 49-89-5160-4745  
089/5160-2901/2902  
e-Mail: michael.ehrenfeld@med.uni-muenchen.de  
  
Zentrale: 49-89-5160-3247  
089/5160-2911/2912  
  
Klinik/Station: 49-89-5160-4746  
089/5160-2975  
  
Poliklinik: -----  
089/5160-2921

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

Ihr oben genannter Patient(in) befand bzw. befindet sich aufgrund einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose in unserer Behandlung. Sicher liegt es auch in Ihrem Interesse, mehr Daten über dieses Krankheitsbild zu gewinnen. Wir bitten Sie daher um folgende Informationen:

### Wegen Grunderkrankung sind Ihnen bekannt?

Grunderkrankung	Erstdiagnose (Monat/Jahr)	Behandlung/Therapie

Liegen generalisierte/lokalisierte Erkrankungen der Gefäße vor (z.B.

Arteriosklerose, Vaskulitiden)? ☐ ja ☐ nein

Wenn ja, welche, Monat/Jahr der Erstdiagnose: \_\_\_\_\_

Ggf. Therapie: \_\_\_\_\_

Besteht bei dem Patienten eine Osteoporose? ☐ ja ☐ nein ☐ unbekannt

Wenn ja, Monat und Jahr der Erstdiagnose: \_\_\_\_\_

Ggf. Therapie: \_\_\_\_\_

Anschrift D-80337 München • Lindwurmstraße 2 a • Verkehrsverbindung: U3, U6 oder S8 bis Haltestelle Goetheplatz

Spezialprechstunden: Terminvereinbarungen unter den Telefonnummern:

Plastische Chirurgie	089/5160-2902/2970
Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und Gesichtsfeldbildungen	089/5160-2740/3231
Kieferorthopädische Chirurgie	089/5160-2901/2902
Tumoren im Kopf- und Halsbereich, Wiederherstellungschirurgie	089/5160-2920
Implantate und Epithetik	089/5160-2920



Liegt ein Diabetes mellitus vor? ☐ ja ☐ nein

Wenn ja, Typ? \_\_\_\_\_

Monat und Jahr der Erstdiagnose: \_\_\_\_\_

Ggf. Therapie: \_\_\_\_\_

Bestehen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises  
(z.B. rheumatoide Arthritis)?

☐ ja ☐ nein

Monat und Jahr der Erstdiagnose: \_\_\_\_\_

Ggf. Therapie: \_\_\_\_\_

Bestehen Allergien? ☐ ja ☐ nein

Wenn ja, wogegen? \_\_\_\_\_

Welche Medikamente werden/wurden von dem Patienten eingenommen?

Medikament	Dosis	Applikation (oral oder intravenös)	von ..... bis Monat/Jahr – Monat/Jahr	Grund/Indikation

Bitte insbesondere Kortikosteroide, ggf. Thalidomid (z. B. bei Plasmozytom) und Eibenpräparate angeben.

Wurden bzw. werden von dem Patienten Kortikosteroide eingenommen? ☐ ja ☐ nein

Präparat	Dosis	Applikation (oral oder intravenös)	von ..... bis Monat/Jahr – Monat/Jahr	Grund/Indikation

Wurde eine Chemotherapie durchgeführt? ☐ ja ☐ nein

von ..... bis Monat/Jahr – Monat/Jahr	Schema	Substanzen

Anschrift D-80337 München • Lindwurmstraße 2 a • Verkehrsverbindung: U3, U6 oder S8 bis Haltestelle Goetheplatz

Spezialprechstunden: Terminvereinbarungen unter den Telefonnummern:

Plastische Chirurgie  
Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und Gesichtsfehlbildungen  
Kieferorthopädische Chirurgie  
Tumoren im Kopf- und Halsbereich, Wiederherstellungschirurgie  
Implantate und Epithetik

089/5160-2902/2970  
089/5160-2740/3231  
089/5160-2901/2902  
089/5160-2920  
089/5160-2920



**Wurde der Patient im Kopf-/Halsbereich bestrahlt?** ☐ ja ☐ nein

von ..... bis Monat/Jahr – Monat/Jahr	Grund	Dosis in GY	Radiotherapie / Radio- Chemotherapie

**Wurde der Patient im Bereich anderer Körperregionen bestrahlt?** ☐ ja ☐ nein

**Indikation:** \_\_\_\_\_

**Lokalisation:** \_\_\_\_\_

Wir bitten Sie außerdem um Übersendung von Kopien der Ihnen zur Verfügung stehenden Laboruntersuchungen. Unser Interesse gilt hierbei dem Blutbild und Differentialblutbild sowie der klinischen Chemie (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, Phosphat, Cl<sup>-</sup>, Kreatinin, Glukose, Eiweiß, Albumin) GGT, alk. Phosphatase, ALAT, ASAT, Bilirubin, CRP und ggf. Procalcitonin vor, während und nach der Entstehung der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne jederzeit zur Verfügung. Wir danken Ihnen für Ihre Unterstützung und verbleiben und verbleiben

mit freundlichen kollegialen Grüßen

Anschrift D-80337 München • Lindwurmstraße 2 a • Verkehrsverbindung: U3, U6 oder S8 bis Haltestelle Goetheplatz

Spezialprechstunden: Terminvereinbarungen unter den Telefonnummern:

Plastische Chirurgie	089/5160-2902/2970
Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und Gesichtsfeldbildungen	089/5160-2740/3231
Kieferorthopädische Chirurgie	089/5160-2901/2902
Tumoren im Kopf- und Halsbereich, Wiederherstellungschirurgie	089/5160-2920
Implantate und Epithetik	089/5160-2920



## Fragebogen: Hauszahnarzt

**Klinikum der Universität München**  
**Klinik und Poliklinik für**  
**Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie – Innenstadt**  
 Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Michael Ehrenfeld

Klinikum der Universität München  
 Klinik u. Poliklinik f. Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
 Lindwurmstraße 2a • D-80337 München

### ad Hauszahnarzt

**Telefon:** Sekretariat Prof. Ehrenfeld  
 089/5160-2901/2902  
 e-Mail: michael.ehrenfeld@med.uni-muenchen.de  
**Telefax:** 49-89-5160-4745  
**Zentrale:** 089/5160-2911/2912  
 49-89-5160-3247  
**Klinik/Station:** 089/5160-2975  
 49-89-5160-4746  
**Poliklinik:** 089/5160-2921

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

Ihr oben genannter Patient(in) befand bzw. befindet sich aufgrund einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose in unserer Behandlung. Sicher liegt es auch in Ihrem Interesse, mehr Daten über dieses Krankheitsbild zu gewinnen. Wir bitten Sie daher um folgende Informationen:

**Wurde seit dem Beginn der Bisphosphonat-Therapie des Patienten eine der folgenden Behandlungen durchgeführt?**

	Ja/Nein	Wann? Monat/Jahr – Monat/Jahr	Zahn/Zähne regio	Klinisches Ergebnis
Zahnextraktionen				
Operative Zahnentfernungen				
Implantationen				
Endodontie				
Parodontaltherapie				
Sonstige				

**Gab es dabei Komplikationen?**

---



---

Anschrift: D-80337 München • Lindwurmstraße 2 a • Verkehrsverbindung: U3, U6 oder 58 bis Haltestelle Goetheplatz

Spezialprechstunden: Terminvereinbarungen unter den Telefonnummern:  
 Plastische Chirurgie 089/5160-2902/2970  
 Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und Gesichtsfeldbildungen 089/5160-2740/3231  
 Kieferorthopädische Chirurgie 089/5160-2901/2902  
 Tumoren im Kopf- und Halsbereich, Wiederherstellungschirurgie 089/5160-2920  
 Implantate und Epithetik 089/5160-2920



**Wurde Ihnen der Patient zur zahnärztlichen Beurteilung bzw. Zahnsanierung vor Bisphosphonat-Therapie vorgestellt?**

☐ ja ☐ nein

**Wenn ja, welche Beurteilung/Therapie:**

---

---

---

**Wann stellte sich der Patient erstmals mit Beschwerden bzw. Auffälligkeiten im Bereich des Kiefers vor?**

**Monat und Jahr:** \_\_\_\_\_

**Welche Beschwerden bzw. Auffälligkeiten lagen vor?**

☐ Schmerzen ☐ Wundheilungsstörungen ☐ freiliegender Knochen  
☐ Eiterausritt ☐ Schwellung ☐ Sonstige, wenn ja, welche?

**Welche therapeutischen Maßnahmen wurden von Ihnen durchgeführt?**

☐ Spülung ☐ Streifenwechsel ☐ Kürettage  
☐ Chirurgische Therapie ☐ Direkte Überweisung ☐ Sonstige  
☐ Antibiotische Therapie  
wenn ja, von wann bis wann? (Monat und Jahr) \_\_\_\_\_  
welches Präparat? \_\_\_\_\_

**Besteht möglicherweise ein zeitlicher bzw. kausaler Zusammenhang des Auftretens der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose mit einem der folgenden Eingriffe bzw. Zustände?**

	Wann? (Monat/Jahr)	Zahn/Zähne/regio
Zahnextraktionen		
Wurzelbehandlung		
Prothesendruckstelle		
Parodontaltherapie		
Implantation		

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne jederzeit zur Verfügung. Wir danken Ihnen für Ihre Unterstützung und verbleiben

mit freundlichen kollegialen Grüßen

Anschrift: D-80337 München • Lindwurmstraße 2 a • Verkehrsverbindung: U3, U6 oder 58 bis Haltestelle Goetheplatz

Spezialprechstunden: Terminvereinbarungen unter den Telefonnummern:

Plastische Chirurgie	089/5160-2902/2970
Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und Gesichtsfehlbildungen	089/5160-2740/3231
Kieferorthopädische Chirurgie	089/5160-2901/2902
Tumoren im Kopf- und Halsbereich, Wiederherstellungschirurgie	089/5160-2920
Implantate und Epithetik	089/5160-2920





## Fragebogen: Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurg/ Oralchirurg

**Klinikum der Universität München**  
**Klinik und Poliklinik für**  
**Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie – Innenstadt**  
 Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Michael Ehrenfeld

Klinikum der Universität München  
 Klinik u. Poliklinik f. Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
 Lindwurmstraße 2a • D-80337 München

**ad Mund-, Kiefer-, und**  
**Gesichtschirurg /Oralchirurg**

**Telefon:** Sekretariat Prof. Ehrenfeld  
 089/5160-2901/2902 49-89-5160-4745  
 e-Mail: michael.ehrenfeld@med.uni-muenchen.de

**Telefax:**

**Zentrale:**  
 089/5160-2911/2912 49-89-5160-3247

**Klinik/Station:**  
 089/5160-2975 49-89-5160-4746

**Poliklinik:**  
 089/5160-2921

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

Ihr oben genannter Patient(in) befand bzw. befindet sich aufgrund einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose in unserer Behandlung. Sicher liegt es auch in Ihrem Interesse, mehr Daten über dieses Krankheitsbild zu gewinnen. Wir bitten Sie daher um folgende Informationen:

**Wann stellte sich der Patient erstmals bei Ihnen mit möglicherweise Bisphosphonat assoziierten Auffälligkeiten bzw. Beschwerden bei Ihnen vor?**

**Monat und Jahr:** \_\_\_\_\_

**Welche Beschwerden führten den Patienten zu Ihnen?**

Beschwerden	Ja/Nein	Lokalisation (regio/regiones)	Genauere Angaben/Bemerkung
Schmerzen			
Wundheilungsstörung			
Abszess/Schwellung			
Pathologische Fraktur			
Zufallsbefund			
Überweisung Hauszahnarzt			

**Welche weiteren Befunde ergaben sich im Rahmen dieser Vorstellung?**

---



---

**Welche weitere Diagnostik wurde durchgeführt? (OPT, DVT, CT, Laboruntersuchung)**

---

Anschrift: D-80337 München • Lindwurmstraße 2 a • Verkehrsverbindung: U3, U6 oder 58 bis Haltestelle Goetheplatz

Spezialprechstunden: Terminvereinbarungen unter den Telefonnummern:

Plastische Chirurgie	089/5160-2902/2970
Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und Gesichtsfeldbildungen	089/5160-2740/3231
Kieferorthopädische Chirurgie	089/5160-2901/2902
Tumoren im Kopf- und Halsbereich, Wiederherstellungschirurgie	089/5160-2920
Implantate und Epithetik	089/5160-2920



**Welche therapeutischen Maßnahmen wurden vorgenommen?**

Maßnahmen	Ja/Nein	Detaillierte Angaben	von ... bis Monat/Jahr – Monat/Jahr
Spülung			
Streifen bzw. Tamponade			
Chirurgische Therapie			
Antibiotische Therapie			

**Falls eine antibiotische Therapie vorgenommen wurde:**

**Medikament:** \_\_\_\_\_

**Dosis:** \_\_\_\_\_

**Wurde seit dem Beginn der Bisphosphonat-Therapie eine der folgenden Behandlungen durchgeführt?**

	Ja/Nein	Wann? (Monat und Jahr)	Zahn/Zähne regio	Klinisches Ergebnis
Zahnextraktionen				
Operative Zahnentfernungen				
Implantationen				
Endodontie				
Parodontaltherapie				
Sonstige				

**Besteht möglicherweise ein zeitlicher bzw. kausaler Zusammenhang des Auftretens der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose mit einem der folgenden Eingriffe bzw. Zustände?**

	Wann? (Monat/Jahr)	Zahn/Zähne/regio
Zahnextraktionen		
Wurzelbehandlung		
Prothesendruckstelle		
Parodontaltherapie		
Implantation		
Sonstige		

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne jederzeit zur Verfügung. Wir danken Ihnen für Ihre Unterstützung und verbleiben

mit freundlichen kollegialen Grüßen

Anschrift D-80337 München • Lindwurmstraße 2 a • Verkehrsverbindung: U3, U6 oder 58 bis Haltestelle Goetheplatz

Spezialprechstunden: Terminvereinbarungen unter den Telefonnummern:

Plastische Chirurgie	089/5160-2902/2970
Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und Gesichtsfehlbildungen	089/5160-2740/3231
Kieferorthopädische Chirurgie	089/5160-2901/2902
Tumoren im Kopf- und Halsbereich, Wiederherstellungschirurgie	089/5160-2920
Implantate und Epithetik	089/5160-2920



## Fragebogen: Onkologe

**Klinikum der Universität München**  
**Klinik und Poliklinik für**  
**Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie – Innenstadt**  
**Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Michael Ehrenfeld**

Klinikum der Universität München  
Klinik u. Poliklinik f. Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
Lindwurmstraße 2a • D-80337 München

**ad Onkologen**

**Telefon:**  
 Sekretariat Prof. Ehrenfeld  
 089/5160-2901/2902  
 e-Mail: michael.ehrenfeld@med.uni-muenchen.de

**Telefax:**  
 49-89-5160-4745

**Zentrale:**  
 089/5160-2911/2912  
 49-89-5160-3247

**Klinik/Station:**  
 089/5160-2975  
 49-89-5160-4746

**Poliklinik:**  
 089/5160-2921

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

Ihr oben genannter Patient(in) befand bzw. befindet sich aufgrund einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose in unserer Behandlung. Sicher liegt es auch in Ihrem Interesse, mehr Daten über dieses Krankheitsbild zu gewinnen. Wir bitten Sie daher um folgende Informationen:

**Bestand oder besteht eine maligne Grunderkrankung?** ☐ ja ☐ nein

**Wenn ja, welche:** \_\_\_\_\_

**Monat / Jahr der Erstdiagnose:** \_\_\_\_\_

**Therapie der Grunderkrankung:** \_\_\_\_\_

**Monat/Jahr:** \_\_\_\_\_

**Gab oder gibt es Hinweise bzw. bestätigte Metastasen?**

**Knochen** ☐ ja ☐ nein

**Andere Lokalisation** ☐ ja ☐ nein

**Wenn ja wo?** \_\_\_\_\_

**Monat/Jahr der Erstdiagnose:** \_\_\_\_\_

**Leidet der Patient(in) an Osteoporose?** ☐ ja ☐ nein

**Wenn ja, Monat/Jahr der Erstdiagnose:** \_\_\_\_\_

**Therapie:** \_\_\_\_\_

**Bestand oder besteht eine maligne Hyperkalziämie?** ☐ ja ☐ nein

**Wenn ja, Monat/Jahr der Erstdiagnose:** \_\_\_\_\_

Anschrift: D-80337 München • Lindwurmstraße 2 a • Verkehrsverbindung: U3, U6 oder 58 bis Haltestelle Goetheplatz

<b>Spezialprechstunden:</b> Terminvereinbarungen unter den Telefonnummern:	
Plastische Chirurgie	089/5160-2902/2970
Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und Gesichtsfeldbildungen	089/5160-2740/3231
Kieferorthopädische Chirurgie	089/5160-2901/2902
Tumoren im Kopf- und Halsbereich, Wiederherstellungschirurgie	089/5160-2920
Implantate und Epithetik	089/5160-2920



Bestehen sonstige Erkrankungen des Skelettsystems? ☐ ja ☐ nein

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

Monat/Jahr der Erstdiagnose: \_\_\_\_\_

Wurde bzw. wird Ihr Patient mit Bisphosphonaten therapiert? ☐ ja ☐ nein

Indikation: \_\_\_\_\_

Therapie Skelettmetastasen: ☐ Prophylaxe Skelettmetastasen: ☐

Sonstige Indikationen: ☐

Wenn ja, welche?  
\_\_\_\_\_

Präparat	von .... bis Monat/Jahr – Monat/Jahr	Dosis	Applikation (oral oder i.v.)	Intervall

Wurden die i.v. Applikationen ganz oder teilweise als Kurzinfusionen vorgenommen?  
(Bitte sofern möglich auch die Infusionsdauer in Minuten in der obigen  
Tabelle unter Applikation vermerken!)

☐ i.v. Applikation als Kurzinfusion ☐ teilweise als Kurzinfusion ☐ nein, nie als Kurzinfusion  
Wenn ja (1./2. Kästchen), Wie oft und von wann bis wann (Monat/Jahr – Monat/Jahr)?

Wurde die Therapie mit Bisphosphonaten aufgrund des Vorliegens der  
Bisphosphonat assoziierten Osteonekrose unterbrochen?

☐ ja ☐ nein

Wenn ja, zeitweilig oder permanent? \_\_\_\_\_

Sonstige Gründe für Unterbrechungen:  
\_\_\_\_\_

Ist eine weitere Therapie des Patienten(in) mit Bisphosphonaten geplant?

☐ ja ☐ nein

Wurde oder wird bei dem Patienten eine Chemotherapie durchgeführt?

☐ ja ☐ nein

Anschrift D-80337 München • Lindwurmstraße 2 a • Verkehrsverbindung: U3, U6 oder S8 bis Haltestelle Goetheplatz

Spezialprechstunden: Terminvereinbarungen unter den Telefonnummern:

Plastische Chirurgie	089/5160-2902/2970
Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und Gesichtsfehlbildungen	089/5160-2740/3231
Kieferorthopädische Chirurgie	089/5160-2901/2902
Tumoren im Kopf- und Halsbereich, Wiederherstellungschirurgie	089/5160-2920
Implantate und Epithetik	089/5160-2920



**Chemotherapie**

von .... bis Monat/Jahr – Monat/Jahr	Schema	Substanzen	Anzahl Zyklen

Wurde eine Chemotherapie aufgrund der Bisphosphonat assoziierten Osteonekrose unterbrochen oder verschoben? ☐ ja ☐ nein

Wurde oder wird bei dem Patienten eine Therapie mit Kortikosteroiden durchgeführt?

von .... bis Monat/Jahr – Monat/Jahr	Substanz	Dosis	Applikation	Grund/Indikation

Wurde oder wird bei dem Patienten eine Therapie mit Thalidomid durchgeführt?

von .... bis Monat/Jahr – Monat/Jahr	Substanz	Dosis	Applikation	Grund/Indikation

Wurde oder wird bei dem Patienten eine Therapie mit Eibenpräparaten durchgeführt?

von .... bis Monat/Jahr – Monat/Jahr	Substanz	Dosis	Applikation	Grund/Indikation

Wurde eine Radiatio oder Radio-Chemotherapie im Kopf-/Halsbereich vorgenommen?

von .... bis Monat/Jahr – Monat/Jahr	Lokalisation	Gesamtdosis in GY	Schema

Wurde der Patient im Bereich anderer Körperregionen bestrahlt? ☐ ja ☐ nein

Indikation: \_\_\_\_\_

Lokalisation: \_\_\_\_\_

Wir bitten Sie außerdem um Übersendung von Kopien der Ihnen vorliegenden Laboruntersuchungen. Unser Interesse gilt hierbei dem Blutbild und Differentialblutbild sowie der klinischen Chemie (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, Phosphat, Cl<sup>-</sup>, Kreatinin, Glukose, Eiweiß, Albumin) GGT, alk. Phosphatase, ALAT, ASAT, Bilirubin, CRP und ggf. Procalcitonin vor, während und nach der Entstehung der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne jederzeit zur Verfügung. Wir danken Ihnen für Ihre Unterstützung und verbleiben

mit freundlichen kollegialen Grüßen

Anschrift D-80337 München • Lindwurmstraße 2 a • Verkehrsverbindung: U3, U6 oder S8 bis Haltestelle Goetheplatz

Spezialprechstunden: Terminvereinbarungen unter den Telefonnummern:

Plastische Chirurgie  
Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und Gesichtsfehlbildungen  
Kieferorthopädische Chirurgie  
Tumoren im Kopf- und Halsbereich, Wiederherstellungschirurgie  
Implantate und Epithetik

089/5160-2902/2970  
089/5160-2740/3231  
089/5160-2901/2902  
089/5160-2920  
089/5160-2920



## Fragebogen: Patient

**Klinikum der Universität München**  
**Klinik und Poliklinik für**  
**Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie – Innenstadt**  
 Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Michael Ehrenfeld

Klinikum der Universität München  
 Klinik u. Poliklinik f. Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
 Lindwurmstraße 2a • D-80337 München

### Patientenfragebogen

**Telefon:**  
 Sekretariat Prof. Ehrenfeld  
 089/5160-2901/2902  
 e-Mail: michael.ehrenfeld@med.uni-muenchen.de

**Telefax:**  
 49-89-5160-4745

**Zentrale:**  
 089/5160-2911/2912  
 49-89-5160-3247

**Klinik/Station:**  
 089/5160-2975  
 49-89-5160-4746

**Poliklinik:**  
 089/5160-2921

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie befanden/befinden sich aufgrund einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose in unserer Behandlung. Sicher liegt es auch in Ihrem Interesse, dass wir so viele Daten wie möglich sammeln, damit wir Sie und zukünftige Patienten bestmöglich behandeln können. Wir bitten Sie daher um folgende Informationen:

Wegen welcher Erkrankung erhalten/erhielten Sie Bisphosphonate? \_\_\_\_\_

Wann erfolgte die Erstdiagnose? (Monat und Jahr) \_\_\_\_\_

Welche sonstigen Erkrankungen sind bei Ihnen bekannt?

Erkrankung	Erstdiagnose (Monat und Jahr)	Behandlung

Besteht eine Osteoporose? ☐ ja ☐ nein

Wenn ja, Monat und Jahr der Erstdiagnose: \_\_\_\_\_

Besteht bei Ihnen eine Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus)? ☐ ja ☐ nein

Wenn ja, Monat und Jahr der Erstdiagnose : \_\_\_\_\_

Therapie (Medikamente)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Anschrift: D-80337 München • Lindwurmstraße 2 a • Verkehrsverbindung: U3, U6 oder 58 bis Haltestelle Goetheplatz

Spezialprechstunden: Terminvereinbarungen unter den Telefonnummern:

Plastische Chirurgie	089/5160-2902/2970
Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und Gesichtsfeldbildungen	089/5160-2740/3231
Kieferorthopädische Chirurgie	089/5160-2901/2902
Tumoren im Kopf- und Halsbereich, Wiederherstellungschirurgie	089/5160-2920
Implantate und Epithetik	089/5160-2920



Bestehen Erkrankungen der Gefäße (z. B. Arteriosklerose)? ☐ ja ☐ nein

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

Monat und Jahr der Erstdiagnose: \_\_\_\_\_

Ggf. Therapie: \_\_\_\_\_

Bestehen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (z. B. rheumatoide Arthritis)?

☐ ja ☐ nein

Monat und Jahr der Erstdiagnose: \_\_\_\_\_

Ggf. Therapie: \_\_\_\_\_

Bestehen bei Ihnen Allergien? ☐ ja ☐ nein

Wenn ja, wogegen? \_\_\_\_\_

Rauchen Sie oder haben Sie geraucht?

☐ ja ☐ nein, nie

Wenn ja:

von wann ... bis wann Monat/Jahr - Monat/Jahr	Wie viele Zigaretten pro Tag?

Wann haben Sie aufgehört zu rauchen? Monat/Jahr: \_\_\_\_\_

Wurden Sie im Bereich des Kopfes oder Halses bestrahlt? ☐ ja ☐ nein

Wenn ja:

Monat/Jahr: \_\_\_\_\_

Grund: \_\_\_\_\_

Wurden Sie in anderen Körperregionen bestrahlt? ☐ ja ☐ nein

Monat/Jahr: \_\_\_\_\_

Lokalisation: \_\_\_\_\_

Wurde bei Ihnen eine Chemotherapie durchgeführt? ☐ ja ☐ nein

Monat/Jahr: \_\_\_\_\_

Grund: \_\_\_\_\_

Wann traten erstmals Beschwerden bzw. Auffälligkeiten im Bereich des Kiefers auf?

Monat/Jahr: \_\_\_\_\_

Anschrift D-80337 München • Lindwurmstraße 2 a • Verkehrsverbindung: U3, U6 oder S8 bis Haltestelle Goetheplatz

Spezialprechstunden: Terminvereinbarungen unter den Telefonnummern:

Plastische Chirurgie	089/5160-2902/2970
Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und Gesichtsfehlbildungen	089/5160-2740/3231
Kieferorthopädische Chirurgie	089/5160-2901/2902
Tumoren im Kopf- und Halsbereich, Wiederherstellungschirurgie	089/5160-2920
Implantate und Epithetik	089/5160-2920





**Welche Beschwerden traten auf?**

	Ja / Nein	Lokalisation
Schmerzen		
Wundheilungsstörung		
Schwellung		
Entzündung		
Zufallsbefund		

**Wann wurde die Diagnose bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose erstmals gestellt?**

Monat/Jahr: \_\_\_\_\_

**Von wem wurde diese Diagnose gestellt?**

- ☐ Hausarzt    ☐ Hauszahnarzt    ☐ niedergelassener Mund-Kiefer-Gesichtschirurg  
☐ Mund-Kiefer-Gesichtschirurg in einer Klinik    ☐ Sonstige, wenn ja, wer?

**Besteht möglicherweise ein zeitlicher Zusammenhang mit einer der folgenden Maßnahmen oder Zustände?**

	Wann? (Monat und Jahr)	Welcher Zahn/Zähne? Lokalisation
Zahnextraktionen		
Wurzelbehandlung		
Prothesendruckstelle		
Parodontaltherapie		
Implantation		

**Wurden seit Beginn der Bisphosphonat-Therapie zahnärztliche oder chirurgische Eingriffe im Bereich des Ober- oder Unterkiefers durchgeführt?**

Maßnahme	Wann? (Monat und Jahr)	Was?	Durch wen?
Füllungstherapie/ prothetische Versorgung			
Wurzelbehandlung			
Parodontalbehandlung			
Zahnextraktionen			
Chirurgische Zahnentfernungen			
Sonstige chirurgische Maßnahmen			

**Gab es dabei Komplikationen? Und wenn ja, welche?**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne jederzeit zur Verfügung. Wir danken Ihnen für Ihre Unterstützung und verbleiben

mit freundlichen Grüßen

Anschrift D-80337 München • Lindwurmstraße 2 a • Verkehrsverbindung: U3, U6 oder 58 bis Haltestelle Goetheplatz

Spezialprechstunden: Terminvereinbarungen unter den Telefonnummern:

Plastische Chirurgie	089/5160-2902/2970
Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und Gesichtsfeldbildungen	089/5160-2740/3231
Kieferorthopädische Chirurgie	089/5160-2901/2902
Tumoren im Kopf- und Halsbereich, Wiederherstellungschirurgie	089/5160-2920
Implantate und Epithetik	089/5160-2920





## Literaturverzeichnis

1.	Abu-Id MH, Açil Y, Gottschalk J, Kreusch T: Bisphosphonatassoziierte Osteonekrose des Kiefers. Mund Kiefer Gesichtschir. 10: 73-81 (2006)
2.	Abu-Id MH, Warnke PH, Gottschalk J, Springer I, Wiltfang J, Acil Y, Russo PA, Kreusch T: "Bis-phossy jaws" - high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. J Craniomaxillofac Surg.Mar; 36(2): 95-103 (2008)
3.	Aguiar Bujanda D, Bohn Sarmiento U, Cabrera Suárez MA, Aguiar Morales J: Assessment of renal toxicity and osteonecrosis of the jaws in patients receiving zoledronic acid for bone metastasis. Ann Oncol. Mar; 18(3): 556-60 (2007)
4.	Allen MR, Burr DB: Mandible matrix necrosis in beagle dogs after 3 years of daily oral bisphosphonate treatment. J Oral Maxillofac Surg. May; 66(5): 987-94 (2008)
5.	Allen MR, Burr DB: The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. J Oral Maxillofac Surg. May; 67 (5 Suppl): 61-70 (2009)
6.	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. J Oral Maxillofac Surg 65 (3): 369-376 (2007)
7.	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws – 2009 Update. J Oral Maxillofac Surg 67 (5 Suppl): 2-12 (2009)
8.	Aragon-Ching JB, Ning YM, Chen CC, Latham L, Guadagnini JP, Gulley JL, Arlen PM, Wright JJ, Parnes H, Figg WD, Dahut WL: Higher incidence of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with anti-angiogenic agents. Cancer Invest, Feb; 27(2): 221-6 (2009)

9.	Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G: Osteonecrosis of the Jaw in Cancer After Treatment With Bisphosphonates: Incidence and Risk Factors. J Clin Oncol. 23: 8580-7 (2005)
10.	Bartl, R: Bisphosphonate. Manual Multiples Myelom: p. 146-158 (2002)
11.	Bartl, R: Osteoporose: Prävention-Diagnostik-Therapie.S. 89-108 (2004)
12.	Bartl R, von Treschkow E, Bartl C: Bisphosphonat Manual- Springer Verlag, Berlin New York Heidelberg, ISBN 3-540-25362-9 (2006)
13.	Beckmann IA, Deutsche Krebshilfe (Hrsg.): 22 Die blauen Ratgeber Plasmozytom Multiples Myelom Antworten. Hilfen. Perspektiven. S. 44-67 (2011)
14.	Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, Anderson K, Lipton A, Yee GC, Biermann JS; American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. J Clin Oncol. Sep 1; 20 (17): 3719-36 (2002)
15.	Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, Rodriguez-Portales JA, Downs RW, Gupta J, Santora AC, Liberman UA; Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group: Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. N Engl J Med. Mar 18; 350(12): 1189-99 (2004)
16.	Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G: Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. Oral Oncol. Sep; 44(9): 857-69 (2008)
17.	Brozoski MA, Traina AA, Deboni MC, Marques MM, Naclério-Homem MD: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. Rev Bras Reumatol. 52(2): 265-270, April (2012)
18.	Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung (Hrsg): Kiefernekrosen nach hoch-dosierter Bisphosphonattherapie. Deutsches Ärzteblatt Jg.103, Heft 46, A3078 bis A 3080 (2006)

19.	Calabrese L, Fleischer AB: Thalidomide: current and potential clinical applications. Am J Med.108 (6): 487-95 (2000)
20.	Carter GD, Goss AN: Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaws. Aust Dent J48, 268 (2003)
21.	Civitelli R, Ziambaras K: Epidemiology of glucocorticoid-induced osteoporosis. J Endocrinol Invest. Jul, 31 (7 Suppl): 2-6 (2008)
22.	Corradini S, Belka C, Plasswilm L: Strahlentherapie bei solitärem Plasmozytom oder multiplem Myelom. Der Onkologe 16: 294-297 (2010)
23.	Corso A, Varettoni M, Zappasodi P, Klersy C, Mangiacavalli S, Pica G, Lazzarino M: A different schedule of zoledronic acid can reduce the risk of the osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. Leukemia. Jul; 21(7):1545-8 (2007)
24.	Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (Hrsg.): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, W. Zuckschwerdt Verlag (2008)
25.	Diel IJ, Bergner R, Grötz KA: Bisphosphonate und ihre häufigsten Nebenwirkungen. J Onkologie 5, 6-12 (2005)
26.	Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A: Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. Haematologica 91, 968-971 (2006)
27.	Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, Migkou M, Eleftherakis-Papaiakovou E, Christoulas D, Terpos E, Bamias A: Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. Ann Oncol. Jan; 20(1): 117-20 (2009)
28.	Dimopoulos MA, Spencer A, Knight RD: Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med, 357: p.2123-2132 (2007)

29.	Dimopoulos MA, Terpos E, Niesvizky R: How lenalidomide is changing the treatment of patients with multiple myeloma. Crit Rev Oncol Hematol. Oct; 88 Suppl 1: S23-35 (2013)
30.	Djulfbegovic B, Wheatley K, Ross J, Clark O, Bos G, Goldschmidt H, Cremer F, Alsina M, Glasmacher A: Bisphosphonates in multiple myeloma. Cochrane Database Syst Rev; 3 (2002)
31.	Dodson TB, Raje NS, Caruso PA, Rosenberg AE: Case 9-2008: A 65-year-old woman with a nonhealing ulcer of the jaw. N Engl J Med 358,12 (2008)
32.	Elad S, Yarom N, Hamed W, Ayalon S, Yahalom R, Regev E: Osteomyelitis and necrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonates: a comparative study focused on multiple myeloma. Clin Lab Haematol 2006, Dec; 28(6): 393-8 (2006)
33.	Eriksen EF, Díez-Pérez A, Boonen S: Update on Long-Term Treatment With Bisphosphonates for Postmenopausal Osteoporosis: A Systematic Review. Bone, Oct 9. pii: S8756-3282(13) (2013)
34.	Felsenberg D, Hoffmeister B, Amling M, Mundlos, Seibel, Fratzl, P: Onkologie: Kiefernekrosen nach hochdosierter Bisphosphonattherapie. Deutsches Ärzteblatt 103: p. A 3078 - A 3080 (2006)
35.	Froelich K, Radeloff A, Köhler C, Mlynski R, Müller J, Hagen R, Kleinsasser NH: Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the external ear canal: a retrospective study. Eur Arch Otorhinolaryngol. Aug; 268 (8):1219-25 (2011)
36.	Green JR: Antitumor effects of bisphosphonates. Cancer, 97 (3 Suppl): 840-847 (2003)
37.	Grötz KA: Prophylaxe u. Therapie der Folgen therap. Bestrahlung im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich. Quintessenz Berlin (2001)
38.	Grötz KA, Al-Nawas B: Persisting alveolar sockets-a radiologic symptom of BP-ONJ? J Oral Maxillofac Surg. Oct; 64 (10):1571-2 (2006)

39.	Grötz KA, Diel IJ: Osteonekrose des Kiefers unter Bisphosphonat-Langzeittherapie. Im Focus Onkologie 8, 52-5 (2005)
40.	Grötz KA, Kirch W, Schmidt BLJ, Schindler C: Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ)-Risikoeinschätzung und therapeutische Relevanz. Thieme-Refresher Zahnheilkunde Oktober, R1-R12 (2009)
41.	Grötz KA, Piesold JU, Al-Nawas B: Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrosen (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen. AWMF-Register Nr. 007/091 Klasse S3 (2012)
42.	Grötz KA, Walter C, Küttner C, Al-Nawas B: Relevance of bisphosphonate long-term therapy in radiation therapy of endosteal jaw metastases. Strahlenther Onkol, Apr; 183(4): 190-4 (2007)
43.	Guenther A, Gordon S, Tiemann M, Burger R, Bakker F, Green JR, Baum W, Roelofs AJ, Rogers MJ, Gramatzki M: The bisphosphonate zoledronic acid has antimyeloma activity in vivo by inhibition of protein prenylation. Int J Cancer. Jan 1; 126(1): 239-46 (2010)
44.	Hess LM, Jeter JM, Banenham-Hutchins M, Alberts DS: Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. Am J Med. Jun; 121(6): 475-483 (2008)
45.	Hoefert S, Eufinger H: Mögliche unerwünschte Wirkungen von Bisphosphonaten im Kieferbereich. ZM 19, Seite 50 (2004)
46.	Hofbauer LC, Gärtner R, Heufelder AE.: Aktueller Stand zur Therapie mit Bisphosphonaten. Dtsch. med. Wschr. 122, 835–841 (1997)
47.	Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, Nooka A, Sayegh G, Guarneri V, Desrouleaux K, Cui J, Adamus A, Gagel RF, Hortobagyi GN: Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphonate therapy. J Clin Oncol, 24: Suppl: 528. Abstract (2006)

48.	Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, Nooka A, Sayegh G, Guarneri V, Desrouleaux K, Cui J, Adamus A, Gagel RF, Hortobagyi GN: Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. J Bone Mineral Res. Jun, 23 (6): 826-36 (2008)
49.	Hoff AO, Toth B, Hu M, Hortobagyi GN, Gagel RF: Epidemiology and risk factors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients. Ann N Y Acad Sci. Feb;1218:47-54 (2011)
50.	Hutchinson M, O'Ryan F, Chavez V, Lathon PV, Sanchez G, Hatcher DC, Indresano AT, Lo JC: Radiographic findings in bisphosphonate-treated patients with stage 0 disease in the absence of bone exposure. J Oral Maxillofac Surg. Sep; 68 (9): 2232-40 (2010)
51.	Khan AM, Sindwani R: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the skull base. Laryngoscope, 119 (3): 449-52 (2009)
52.	Kreienberg R, Albert US, Follmann M, Kopp I, Kühn T, Wöckel A, Zemmler T: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Leitlinienprogramm Onkologie S3-Leitlinie Brustkrebs   Juli (2012)
53.	Lachmann S, Reinert S, Hoefert S: Thema mit großer Praxisrelevanz. zm Nr 6, S. 64-68 (2012)
54.	Leinmüller R: Taxane und Mammakarzinom: Effizienz in frühen Stadien wird geprüft. Dtsch Arztebl, 98 (11): A-708/B-577/C-543 (2001)
55.	Lenz JH, Steiner-Krammer B, Schmidt W, Fietkau R, Mueller PC, Gundlach KK: Does avascular necrosis of the jaws in cancer patients only occur following treatment with bisphosphonates? J Craniomaxillofac Surg. Dec; 33 (6): 395-403 (2005)
56.	Lesclous P, Abi Najm S, Carrel JP, Baroukh B, Lombardi T, Willi JP, Rizzoli R, Saffar JL, Samson J: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a key role of inflammation? Bone. Nov; 45 (5): 843-52 (2009)

57.	Lesclous P, Grabar S, Abi Najm S, Carrel JP, Lombardi T, Saffar JL, Samson J: Relevance of surgical management of patients affected by bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. A prospective clinical and radiological study. Clin Oral Investig. Apr 19 (2013)
58.	Lipp H-P, Bokemeyer C: Wirksamkeit und Toxizität der Taxane: Therapie solider Tumoren. Pharmazie in unserer Zeit, Vol.34, Issue 2, p.128-137 (2005)
59.	López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Molina-Miñano F, Gomez-Garcia F: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. Knowledge and attitudes of dentists and dental students: a preliminary study. J Eval Clin Pract. Oct; 16 (5): 878-82 (2010)
60.	Magopoulos C, Karakinaris G, Telioudis Z, Vahtsevanos K, Dimitrakopoulos I, Antoniadis K, Delaroudis S: Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate use. A review of 60 cases and treatment proposals. Am J Otolaryngol, May-Jun; 28 (3): 158-63 (2007)
61.	Marx RE: Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J. Oral Maxillofac. Surg. 61, S.1115-1117 (2003)
62.	Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V: Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. J Oral Maxillofac Surg. Nov, 63 (11): 1567-75 (2005)
63.	Mast G, Schiel S, Hafner S, Ehrenfeld M: Bisphosphonat-assoziierte Knochennekrosen im Kieferbereich. BZB November, S. 34-36 (2005)
64.	Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A: Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. J Oral Maxillofac Surg. Mar; 65 (3): 415-23 (2007)
65.	Mawardi H, Treister N, Richardson P, Anderson K, Munshi N, Faiella RA, Woo SB: Sinus tracts - an early sign of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws? J Oral Maxillofac Surg. Mar, 67 (3): 593-601 (2009)

66.	Mehrotra E: Safety profile of intravenous bisphosphonates. Semin Oncol. Dec; 34 (6 Suppl 4): S24-7 (2007)
67.	Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Corradi D, Vescovi P: Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonates (pamidronate and zoledronate): a four-case report. J Oral Pathol Med 34: 613-617 (2005)
68.	Micheelis W, Schiffner U. Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS IV). Institut der Deutschen Zahnärzte (IDZ Materialreihe Band 31). Deutscher Ärzte-Verlag, Köln (2006)
69.	Migliorati CA: Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. J Clin Oncol 21: 4253-4254 (2003)
70.	Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB: Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. An American Academy of Oral Medicine position paper. J Am Dent Assoc 136: 1658-1668 (2005b)
71.	Migliorati CA, Mattos K, Palazzolo MJ: How patients' lack of knowledge about oral bisphosphonates can interfere with medical and dental care. J Am Dent Assoc. May;141 (5): 562-6 (2010)
72.	Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone. An emerging oral complication of supportive cancer therapy. Cancer 104: 83-93 (2005a)
73.	Montefusco V, Gay F, Spina F, Miceli R, Maniezzo M, Teresa Ambrosini M, Farina L, Piva S, Palumbo A, Boccadoro M, Corradini P. Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates. Leuk Lymphoma. Nov; 49 (11): 2156-62 (2008)



74.	Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Szubert AJ, Bell SE, Drayson MT, Owen RG, Ashcroft AJ, Jackson GH, Child JA; National Cancer Research Institute Haematological Oncology Clinical Studies Group: Effects of induction and maintenance plus long-term bisphosphonates on bone disease in patients with multiple myeloma: Medical Research Council Myeloma IX Trial. <i>Blood</i> . Jun 7;119(23):5374-83 (2012)
75.	Mutschler E: Arzneimittelwirkungen Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. S.313 (1991)
76.	Otto S, Abu-Id MH, Fedele S, Warnke PH, Becker ST, Kolk A, Mücke T, Mast G, Köhnke R, Volkmer E, Haasters F, Lieger O, Iizuka T, Porter S, Campisi G, Colella G, Ploder O, Neff A, Wiltfang J, Ehrenfeld M, Kreusch T, Wolff KD, Stürzenbaum SR, Schieker M, Pautke C: Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: not just a sporadic coincidence - a multi-centre study. <i>J Craniomaxillofac Surg</i> . Jun; 39 (4): 272-7 (2011)
77.	Otto S, Hafner S, Grötz KA: The role of inferior alveolar nerve involvement in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. <i>J Oral Maxillofac Surg</i> . Mar, 67 (3): 589-92 (2009)
78.	Otto S, Hafner S, Mast G, Tischer T, Volkmer E, Schieker M, Stürzenbaum SR, von Tresckow E, Kolk A, Ehrenfeld M, Pautke C: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: is pH the missing part in the pathogenesis puzzle? <i>J Oral Maxillofac Surg</i> . May; 68 (5): 1158-61 (2010a)
79.	Otto S, Pautke C, Opelz C, Westphal I, Drosse I, Schwager J, Bauss F, Ehrenfeld M, Schieker M: Osteonecrosis of the jaw: effect of bisphosphonate type, local concentration, and acidic milieu on the pathomechanism. <i>J Oral Maxillofac Surg</i> . Nov; 68 (11): 2837-45 (2010b)
80.	Otto S, Schreyer C, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Stürzenbaum S, Pautke C: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - Characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. <i>J Craniomaxillofac Surg</i> . Jun, 40 (4): 303-9 (2011)

81.	Pabst AM, Ziebart T, Ackermann M, Konerding MA, Walter C: Bisphosphonates' antiangiogenic potency in the development of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: influence on microvessel sprouting in an in vivo 3D Matrigel assay. Clin Oral Investig. Jul 28 (2013)
82.	Patel S, Choyee S, Uyanne J, Nguyen A, Lee P, Sedghizadeh P, Kumar S, Lytle J, Shi S, Le A.: Non-exposed bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a critical assessment of current definition, staging, and treatment guidelines. Oral Dis, Jan 24, 10.1111/j.1601-0825.2012.01911 (2012)
83.	Pautke C, Bauer F, Bissinger O, Tischer T, Kreutzer K, Steiner T, Weitz J, Otto S, Wolff KD, Stürzenbaum SR, Kolk A: Tetracycline bone fluorescence: a valuable marker for osteonecrosis characterization and therapy. J Oral Maxillofac Surg. Jan; 68 (1): 125-9 (2010)
84.	Pautke C, Bauer F, Otto S, Tischer T, Steiner T, Weitz J, Kreutzer K, Hohlweg-Majert B, Wolff KD, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Stürzenbaum SR, Kolk A. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: first clinical results of a prospective pilot study. J Oral Maxillofac Surg. Jan; 69 (1): 84-91 (2011)
85.	Pautke C, Bauer F, Tischer T, Kreutzer K, Weitz J, Kesting M, Hölzle F, Kolk A, Stürzenbaum SR, Wolff KD: Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg. Mar; 67 (3): 471-6 (2009)
86.	Pistner H, Piesold JU: Nur die Spitze des Eisbergs? Kieferosteonekrosen nach Bisphosphonat-Therapie von Tumor- und Osteoporosepatienten. tzb 05, S 21-24 (2006)
87.	Polizzotto M, Cousins V, Schwarer A: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the auditory canal. Br J Haematol 132 (1): 114 (2006)

88.	Pozzi S, Marcheselli L, Bari A, Liardo EV, Marcheselli R, Luminari S, Quaresima M, Cirilli C, Ferri P, Federico M, Sacchi S: Survival of multiple myeloma patients in the era of novel therapies confirms the improvement in patients younger than 75 years: a population-based analysis. Br J Haematol. Oct; 163 (1): 40-6 (2013)
89.	Pozzi S, Marcheselli R, Sacchi S, Baldini L, Angrilli F, Pennese E, Quarta G, Stelitano C, Caparotti G, Luminari S, Musto P, Natale D, Broglia C, Cuoghi A, Dini D, Di Tonno P, Leonardi G, Pianezze G, Pitini V, Polimeno G, Ponchio L, Masini L, Musso M, Spriano M, Pollastri G; Gruppo Italiano Studio Linfomi: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a review of 35 cases and an evaluation of its frequency in multiple myeloma patients. Leuk Lymphoma. Jan; 48 (1): 56-64 (2007)
90.	Reid IR: Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why? Bone. Jan; 44 (1): 4-10 (2009)
91.	Reid IR, Bolland MJ, Grey AB: Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? Bone. Sep; 41 (3): 318-20 (2007)
92.	Rennert G, Pinchev M, Rennert HS, Gruber SB: Use of bisphosphonates and reduced risk of colorectal cancer. J Clin Oncol, Mar 20; 29 (9): 1146-50 (2011)
93.	Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, Bareggi C, Ascani L, Cislighi E. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. Ann Oncol. Jan; 20 (1): 137-45 (2009)
94.	Robert-Koch-Institut (Hrsg.), Zentrum für Krebsregisterdaten: „Brustdrüse-C50“, „Prostata-C61“, „Plasmozytom-C90“. Berlin (2007)

95.	Robert-Koch-Institut (Hrsg.), Zentrum für Krebsregisterdaten: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2008, S.13 Berlin (2007/2008)
96.	Robertson A, Kraenzlin ME, Zeilhofer H-F, Meier C : Bisphosphonatassoziierte Osteonekrose des Kiefers. Schweiz Med Forum 18, S. 408-414 (2007)
97.	Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, Apffelstaedt J, Hussein MA, Coleman RE, Reitsma DJ, Chen BL, Seaman JJ : Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. Cancer, Oct 15; 98 (8): 1735-44 (2003)
98.	Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS: Long-term efficacy and safety of zoled. acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors. Cancer 100, 2613-2621 (2004)
99.	Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. Aust Endod J. Dec; 35 (3): 119-30 (2009)
100.	Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL: Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg 62: 527-534 (2004)
101.	Russell RG: Bisphosphonates: the first 40 years. Bone. Jul; 49 (1): 2-19 (2011)
102.	Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ: Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. Osteoporos Int. Jun; 19 (6): 733-59 (2008)

103.	Saad F, Gleason DM, Murray R: Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormonerefractory prostate cancer. J Natl Cancer Inst 96, 879-882 (2004)
104.	Scavelli C, Di Pietro G, Cirulli T, Coluccia M, Boccarelli A, Giannini T, Mangialardi G, Bertieri R, Coluccia AM, Ribatti D, Dammacco F, Vacca A: Zoledronic acid affects over-angiogenic phenotype of endothelial cells in patients with multiple myeloma. Mol Cancer Ther. Dec; 6 (12 Pt 1): 3256-62 (2007)
105.	Schattauer: DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen. Dachverband für Osteologie. Osteologie 4 (2009)
106.	Schwabe U, Ziegler R: Mineralstoffpräparate und Osteoporosemittel. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report S. 697-712 (2004)
107.	Schwabe U, Ziegler R: spezielle Osteoporosemittel. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungsreport S. 752-754 (2008)
108.	Schwabe U, Ziegler R: spezielle Osteoporosemittel. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungsreport S. 746-748 (2009)
109.	Scriba GKE: Bisphosphonate im Überblick. Pharmazie in unserer Zeit/ 29. Jahrg. / Nr. 1 (2000)
110.	Statistisches Bundesamt (Hrsg.): Die soziale Situation in Deutschland. Bundeszentrale für politische Bildung (2008)
111.	Statistisches Bundesamt (Hrsg.): statistisches Jahrbuch; Bundeszentrale für politische Bildung, Bevölkerung nach Altersgruppen und Geschlecht. Wiesbaden (2007)
112.	Stefanik D, Sarin J, Lam T, Levin L, Leboy PS, Akintoye SO: Disparate osteogenic response of mandible and iliac crest bone marrow stromal cells to pamidronate. Oral Dis. Jul,14 (5): 465-71 (2008)

113.	Stockmann P, Vairaktaris E, Wehrhan F, Seiss M, Schwarz S, Spriewald B, Neukam FW, Nkenke E: Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months follow-up. Support Care Cancer. Apr; 18 (4): 449-60 (2010)
114.	Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA: International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma - related bone disease. J Clin Oncol 31: 2347-2357 (2013)
115.	Terpos E, Sezer O, Croucher PJ: The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. Ann Oncol 20, 1303-1317 (2009)
116.	Then C, Hörauf N, Otto S, Pautke C, Tresckow E, Röhnisch T, Baumann P, Schmidmaier R, Bumeder I, Oduncu FS: Incidence and risk factors of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients having undergone autologous stem cell transplantation. Onkologie. Oct, 35: 658-664 (2012)
117.	Thomann KD: Die Contergan®-Katastrophe: Die trügerische Sicherheit der „harten“ Daten. Dtsch Arztebl, 104(41), A 2778–82 (2007)
118.	Tsao C, Darby I, Ebeling PR, Walsh K, O'Brien-Simpson N, Reynolds E, Borromeo G: Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. J Oral Maxillofac Surg. Aug; 71 (8): 1360-6 (2013)
119.	Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, Meleti M: Early surgical approach preferable to medical therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg. Apr, 66 (4): 831-2 (2008)
120.	Walter C, Al-Nawas B, du Bois A, Buch L, Harter P, Grötz KA. Incidence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in breast cancer patients. Cancer. Apr 15; 115 (8): 1631-7 (2009)
121.	Walter C, Al-Nawas B, Frickhofen N, Gamm H, Beck J, Reinsch L, Blum C, Grötz KA, Wagner W: Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients. Head Face Med. Jul 8; 6:11 (2010)

122.	Walter C, Al-Nawas B, Grötz KA, Thomas C, Thüroff JW, Zinser V, Gamm H, Beck J, Wagner W: Prevalence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with advanced disease treated with zoledronate. Eur Urol. Nov; 54 (5): 1066-72 (2008)
123.	Wang EP, Kaban LB, Strewler GJ, Raje N, Troulis MJ: Incidence of the osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy. J Oral Maxillofac Surg, 65 (7): 1328-1331 (2007)
124.	Weitzman R, Sauter N, Eriksen EF, Tarassoff PG, Lacerna LV, Dias R, Altmeyer A, Csermak-Renner K, McGrath L, Lantwicki L, Hohneker JA: Critical review: updated recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients - May 2006. Crit Rev Oncol Hematol. May; 62 (2): 148-52 (2007)
125.	Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR: Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. Ann Intern Med. May 16; 144 (10): 753-61 (2006)
126.	Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcène A, Devy L, Foidart JM, Castronovo V, Green JR: Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. J Pharmacol Exp Ther. Sep; 302 (3): 1055-61 (2002)
127.	Wörmann B: Onkologie 2010. Deutsche Medizinische Wochenschrift – DMW; 135, H. 25/26, S. 1339-1340 (2010)
128.	Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z: Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. Br J Haematol 134, 620-623 (2006)

## Danksagung

Für die Betreuung meiner Arbeit und die Bereitstellung des Themas möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Christoph Pautke, Medizin & Ästhetik –Praxisklinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie- bedanken.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Michael Ehrenfeld, Direktor der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Klinikums der Ludwigs-Maximilians-Universität München als Leiter der Einrichtung.

Herrn PD Dr. med. Dr. med. dent. Sven Otto danke ich für die Themenauswahl, seine Unterstützung durch hilfreiche Anregungen zum Thema und seine kollegialen Hinweise.

Ich möchte mich bei allen Patienten und bei allen ärztlichen und zahnärztlichen Kollegen für Ihre Zeit und Bemühungen bei der aufwendigen Datenerfassung durch die erstellten Fragebögen bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie für Ihre Geduld und immerwährende, liebevolle Unterstützung während des Entstehungsprozesses der vorliegenden Arbeit.



## Eidesstattliche Versicherung

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Doktorandin/Doktorand